FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N° 798

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Renée ROUQUES, née GEOFFROY

le 21 juillet 1941 à CASABLANCA (Maroc)

---

Présentée et soutenue publiquement le :

---

## LES INFECTIONS PULMONAIRES DUES AUX MYCOBACTERIES ATYPIQUES

## A PROPOS D'UN CAS FRANCAIS CAUSE PAR

## MYCOBACTERIUM XENOPEI

---

Président : M. G. BROUET, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

# THÈSE

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

**Renée ROUQUES, née GEOFFROY**

**le 21 juillet 1941 à CASABLANCA (Maroc )**

---

**Présentée et soutenue publiquement le :**

---

## LES INFECTIONS PULMONAIRES DUES AUX MYCOBACTERIES ATYPIQUES

## A PROPOS D'UN CAS FRANCAIS CAUSE PAR

## MYCOBACTERIUM XENOPEI

---

**Président : M. G. BROUET, Professeur.**

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| — | BRICAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) |
| | DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) |
| | RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) |
| | ROUCAYROL (J.-Cl.) |
| | SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) |
| | GOUGEROT (L.) |
| | TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques médicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

b) **Professeurs à titre personnel :**

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELCARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) | Hématologie | BILSKI-PASQUIER (G.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) | Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) | Physique médicale | COURSAGET (J.)<br>GREMY (F.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.)<br>GONNARD (P.) | Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) | Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| | | Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),<br>LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mes Parents

A ma Famille

A mon Mari

A mon Fils

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546822_0019

A Monsieur le Doyen G. B R O U E T

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui nous a fait l'honneur d'accepter

la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. M A R C H E

Qui nous a conseillé ce travail
et auprès de qui nous avons toujours
trouvé bienveillance et appui.

Avec notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. NÉVOT

Qui nous a guidée pas à pas

dans la réalisation de ce travail.

Avec toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur R. FASQUELLE

Pour la bienveillance

dont il a fait preuve à notre égard.

A Monsieur le Professeur P. MOLLARET

A Monsieur le Professeur Agrégé H. MOLLARET

Qui ont bien voulu nous aider

de leurs conseils.

A Monsieur le Professeur Agrégé L. LE MINOR

Qui nous a fait découvrir

la microbiologie,

avec toute notre gratitude.

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur MERLE d'AUBIGNÉ

Monsieur le Docteur ROUQUES

Monsieur le Docteur SCHWOB

Monsieur le Docteur SALET

Monsieur le Professeur Agrégé RAMBERT

Monsieur le Professeur Agrégé BROCARD

Monsieur le Professeur JUSTIN BESANÇON

Monsieur le Professeur Agrégé AUSSANNAIRE

Monsieur le Professeur Agrégé MARCHE.

# P L A N

- Avant-propos

- Introduction

I - LES MYCOBACTERIOSES PULMONAIRES

A) Historique

B) Fréquence

C) Terrain

D) Conditions étiologiques pulmonaires

E) Clinique
- Symptomatologie
- Réactions "tuberculiniques"
- Epidémiologie
- Pronostic et traitement

F) Anatomopathologie.

II - IDENTIFICATION ET CARACTERES BACTERIOLOGIQUES DES MYCOBACTERIES ATYPIQUES

A) Techniques courantes d'identification

B) Classification

C) Caractères bactériologiques.

III - OBSERVATION CLINIQUE

- Conclusions.

o
o o

# AVANT-PROPOS

Si le problème des mycobactéries "atypiques" intéresse spécialement le bactériologiste, il est également plein d'intérêt pour le clinicien. De nombreux travaux lui ont été consacrés au cours des récentes années. Nous avons essayé de faire le point actuel de la question à propos d'une observation recueillie dans le Service de Monsieur le Doyen BROUET et dont l'étude microbiologique a été faite par le Professeur Agrégé NEVOT, permettant l'isolement d'une souche de M. Xenopei.

°
° °

# INTRODUCTION

On connaît depuis longtemps des mycobactéries différentes de Mycobacterium tuberculosis, variété hominis et bovis (Zahn 1884, Marmorek 1901). Des qualificatifs multiples ont été appliqués à ces bacilles : "anonymes", "non classés", "pseudo tuberculeux", "paratuberculeux" (utilisé pour la première fois par Borrel en 1904)(14), "atypiques" enfin. Ce dernier terme fut donné par Buhler et Pollak en 1951 (91) et 1953 (16) à des bacilles acido-résistants différents des bacilles tuberculeux car chromogènes ("bacille jaune") et non pathogènes pour le cobaye, isolés dans l'expectoration de deux malades ayant une affection pulmonaire chronique.

La conception actuelle des mycobactéries atypiques est beaucoup moins restrictive et nous adopterons la définition de Gernez Rieux (46) : "Les mycobactéries atypiques ne forment pas une véritable entité. Leur définition les oppose simplement aux mycobactéries classiquement tuberculeuses et englobe toutes les variétés acido-résistantes de bacilles éventuellement pathogènes pour l'homme, à l'exclusion du bacille tuberculeux des mammifères (et du bacille lépreux)."

Actuellement on peut réserver le terme de paratuberculeux à des bacilles acido résistants sapophytes intégraux, non pathogènes pour l'homme.

Après quelques essais de classification (Pinner 1932, Brauch 1933), Runyon en 1959 propose une classification (95) en 4 groupes basée sur les caractères de pigmentation des différentes mycobactéries et sur leur délai de croissance.

- Le groupe I est celui des mycobactéries photochromogènes qui produisent un pigment jaune après une courte exposition à la lumière (yellow bacillus de Buhler et Pollak, Mycobacterium luciflavum de Middlebrook, Mycobacterium Kansasii d'Hauduroy).

- Le groupe II comprend les mycobactéries scotochromogènes, qui élaborent un pigment jaune ou jaune orangé aussi bien à la lumière qu'à l'obscurité. C'est dans ce groupe que se rangent "Mycobacterium aquae" de Galli Valerio, "orange bacillus" de Buhler et Pollak, Mycobacterium scrofulaceum de Prissick et Masson (93); de plus, il paraît logique d'y ranger Mycobacterium Xenopei (Marks et Schwabacher (77).

- Le groupe III comprend les mycobactéries non photochromogènes. Les deux espèces principales sont le bacille type Battey duquel Bönicke en 1961 (12) rapproche Mycobacterium avium; Mycobacterium ulcerans (cutis) et Mycobacterium suis font aussi partie de ce groupe.

- Le groupe IV comprend les mycobactéries à croissance rapide, poussant en moins d'une semaine à la température du laboratoire. De nombreuses espèces en font partie : Mycobacterium fortuitum (M. Minetti), Mycobacterium balnei (M. Marinum) en sont les principales. Ce dernier groupe, très hétérogène, groupant des espèces très différentes, sera probablement rapidement démembré.

Cette classification simple a eu le mérite d'éclairer une situation jusque là très confuse. Récemment pourtant elle a été contestée par certains auteurs (46, 21), d'ailleurs Runyon l'a lui-même remaniée en 1965 (99) comme nous le verrons lors de notre rappel bactériologique. Elle constitue cependant un instrument de travail commode auxquels se réfèrent la plupart des auteurs et nous l'utiliserons pour notre travail.

Quelles sont les mycobactéries atypiques pathogènes pour l'homme ? Runyon en 1965 (99) établit la liste suivante concernant les principales mycobactéries atypiques éventuellement pathogènes pour l'homme : "Mycobacterium avium, marinum (balnei), fortuitum, ulcerans, kansasii, auxquels on peut ajouter Mycobacterium scrofulaceum du groupe II et le bacille Battey du groupe III." Mais cette liste est incomplète et un grand nombre d'autres espèces ont été décrites comme occasionnellement pathogènes pour l'homme avec une plus ou moins grande fréquence : c'est le cas de M. Xenopei.

Des critères rigoureux pour pouvoir affirmer la pathogénicité d'une mycobactérie atypique doivent être exigés. Ce sont :

- l'existence de la souche atypique à l'état pur dans les produits pathologiques (en particulier sans bacilles de Koch);
- la constatation répétée de la même souche lors de plusieurs examens successifs;
- la mise en évidence du même germe dans les pièces d'exérèse ou les pièces anatomiques.

Jenkins (60) y ajoute un dernier critère : la plus grande intensité des réactions cutanées aux tuberculines spécifiques qu'aux tuberculines standard.

Les manifestations cliniques des mycobactéries atypiques chez l'homme dénommées "mycobactérioses" par Penso (88) sont multiples.

Outre les infections pulmonaires les plus fréquentes, on observe surtout des manifestations ganglionnaires et cutanées.

Les atteintes ganglionnaires : les adénites cervicales sont les plus fréquentes des infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant. Les mycobactéries en

cause sont souvent celles du groupe II (Mycobacterium scrofulaceum dans les premières observations publiées par Prissick et Masson (93) en 1956; puis Kaplan et coll. (65) et Noufflard et coll. (84) en France ont fait de nombreuses publications à ce sujet. Kaplan (64) précise quelques caractéristiques de ces infections ganglionnaires : limitées, unilatérales, elle survient essentiellement chez l'enfant au-dessous de 3 ans, localisées le plus souvent aux ganglions sous maxillaires et prétragiens. Elles ne s'accompagnent pas d'altération de l'état général, on ne retrouve pas de contamination tuberculeuse dans l'entourage; les réactions tuberculiniques souvent faibles sont parfois négatives, ce qui est très évocateur; en fait dans la très grande majorité des cas, le diagnostic est uniquement bactériologique. L'évolution locale se fait vers le ramollissement et la fistulisation, mais l'atteinte de la peau est toujours limitée; quant à l'évolution générale, elle est beaucoup plus favorable que lors des atteintes tuberculeuses, ne se faisant jamais vers la généralisation. Il s'agit donc d'une maladie toujours bénigne, guérissant sans séquelles.

Les atteintes cutanées sont dues surtout :

- soit à Mycobacterium balnéi (du groupe IV) qui provoque des lésions (identifiées par Linell et Norden en 1954) survenant dans les piscines et se greffant souvent sur des lésions cutanées préexistantes des genoux et des coudes en particulier. (Hellerström - 22). L'évolution se fait lentement, en plusieurs mois, vers la guérison.

- soit à Mycobacterium ulcerans (du groupe III), découvert en 1948 par Mac Callum et coll., qui détermine des lésions plus profondes que M. balnei, pouvant être très étendues, voire atteindre l'os (99).

Les formes diffuses sont exceptionnelles; il en existe à notre connaissance 15 observations dans la littérature (29 - 111 - 120 - 67 - 44 - 89 - 91 - 74 - 97 - 117 - 68).

Nous reviendrons sur ces formes au cours desquelles la participation pulmonaire est pratiquement constante.

°
° °

# I - LES MYCOBACTERIOSES PULMONAIRES

## A - HISTORIQUE

Les premiers cas d'infections humaines causées par des mycobactéries atypiques n'intéressent pas l'appareil respiratoire. Ainsi l'observation publiée par Grethe (50) en 1896, d'un malade atteint de cystite et de l'urine duquel fut isolée une mycobactérie non pathogène pour le cobaye. De même celle d'Ophüls (85) qui en 1904 isola en culture pure d'un abcès sous cutané une mycobactérie non tuberculeuse.

Ce n'est que plus tard que furent publiés les premiers cas d'infections pulmonaires. En 1931, Beaven et Baynes-Jones (3) rapportent à une mycobactérie non tuberculeuse à croissance rapide l'épanchement pleural et le foyer pulmonaire d'un nourrisson de 11 semaines. En 1935, Pinner (90) publie plusieurs cas d'infections pulmonaires, en particulier chez des pneumoconiotiques, dûs à des bacilles acido résistants chromogènes, non pathogènes pour le cobaye. En 1942 Baldwin (2) incrimine une mycobactérie non tuberculeuse à l'origine d'une "pneumonie chronique". En 1951 et 1953, Buhler et Pollak (91, 16) étudient deux cas d'infection pulmonaire pseudo tuberculeuse due à des mycobactéries dont les colonies sont jaunes et qui ne sont pas pathogènes pour le cobaye. Ils l'appellent "bacille jaune". (Mycobacterium Kansasii).

Puis les cas se multiplient mais très inégalement selon les pays.

Aux U.S.A., en 1956, Wood, Buhler et Pollak (117) rapportent 15 nouveaux cas dûs à Mycobacterium Kansasii. En 1957, Crow et coll. (28) publient 69 cas dont 64 sont dûs au bacille type Battey (groupe III). En 1958, Lester

et coll. (70) rapportent 49 cas d'infection pulmonaire déterminés par des bacilles photochromogènes (groupe I). En 1959, Runyon (95) fait une importante revue de la littérature et établit sa classification des mycobactéries atypiques. En 1960, Lewis et coll. (73) publient 116 cas d'infections pulmonaires dues à des mycobactéries du groupe III. Citons enfin, parmi les nombreuses publications récentes, celle de Phillips et Larkin en 1964 (89) sur 32 cas dûs à des mycobactéries des 4 groupes.

En Europe peu de travaux furent faits sur ce sujet. Hors quelques observations rapportées isolément (Despierres et coll. en 1959, 31, et 1964 30; Marks en 1961, 76), il n'est de travaux d'ensemble que ceux de Kamat et coll. au Pays de Galles en 1961 (63) sur 57 cas et d'Engbaek et coll. au Danemark en 1964 (38) sur 14 cas. En France, la contribution principale fut apportée par Gernez-Rieux, Tacquet et leurs collaborateurs : dès 1959 (45) ils rapportent leurs premiers cas et insistent sur le fait que ces infections en France, se voient électivement chez des pneumoconiotiques. En 1964, Tacquet et Coll. (106) reprenant dans un important article leurs cas antérieurs, présentent une série de 18 cas (13 dûs à M. Kansasii, 5 dûs à des Mycobactéries du groupe Avium).

Toutes ces publications traitent essentiellement des infections pulmonaires causées par des mycobactéries atypiques des groupes I et III. Elles signalent peu de cas dûs à des mycobactéries scotochromogènes; citons les deux cas rapportés par Jenkins en 1959 (60), les 3 observations de Wolinsky (115) en 1960, le cas de Phillips et Larkin (89) en 1964, les 7 cas de Carruthers en Australie en 1965 (17), les 2 cas d'Engbaek (38) en 1964 au Danemark (M. scrofulaceum). En fait, pour certains, la réalité des infections pulmonaires dues aux mycobactéries scotochromogènes est sujette à caution (Gernez-Rieux

et coll. (46) en 1963; Runyon (95) en 1959; Marks (76) en 1961). Aucune observation n'en a été publiée en France à notre connaissance. Gernez-Rieux et coll. (46) en 1963 n'accordent de signification pathologique à aucune des 35 souches scotochromogènes (M. aquae) qu'ils ont isolées chez 23 malades.

Assez récemment a été isolé Mycobacterium Xenopei (101) que l'on peut classer parmi les scotochromogènes (10). L'agent du cas d'infection de Beck et coll. (4) en 1963 est une mycobactérie scotochromogène, probablement M. Xenopei (77). En 1965, Marks et Schwabacher (77) citent, sans détail, que l'on peut accorder une signification pathogène aux M. Xenopei isolés chez 20 sujets ayant une affection pulmonaire. Nous-mêmes en apportons un cas. Ainsi, si les cas rapportés d'infection pulmonaire dûs à des mycobactéries scotochromogènes sont rares et souvent discutables, il n'en est moins quelques uns de formels en particulier à M. Xenopei.

Parmi les mycobactéries du groupe IV, seul M. Fortuitum a été tenu pour responsable d'infections pulmonaires, mais elles sont exceptionnelles. On peut citer les 2 cas étudiés par Hartwig et coll. en 1962 (53), le cas de Dross et coll. en 1964 (33) et en France le cas possible de Du Pasquier et coll. en 1964 (34).

B - FREQUENCE

La fréquence des mycobactérioses pulmonaires varie considérablement d'une contrée à l'autre. C'est aux U.S.A. qu'elle est la plus grande, principalement dans les régions rurales et côtières du Sud-Est où les mycobactéries atypiques isolées sont presque uniquement non chromogènes (groupe III, bacille type Battey); témoins les 116 cas de Lewis et coll. (73) parmi la population de Floride en cinq ans (1955-1960). Une deuxième zone d'endémie importante est la région centrale des U.S.A., M. Kansasii y est l'agent principal (95, 89, 69). Dans la partie occidentale de l'Australie (800.000 habitants), 66 cas (dont 58 dûs à des mycobactéries du groupe III) ont été reconnus de 1959 à 1963 (17).

En Europe, les mycobactérioses pulmonaires sont plus rares. Au Pays de Galles (2 millions d'habitants), 59 cas ont été observés de 1952 à 1960. Parmi les 57 cas masculins : 32 relèvent du groupe I, 23 du groupe III. Au Danemark (38), 14 cas en 10 ans (1952-1961) dont 7 déterminés par M. avium (groupe III).

En France les mycobactérioses pulmonaires sont franchement exceptionnelles (s'observant électivement dans les régions minières.)Parmi les 4 millions d'habitants du Nord, 18 cas seulement ont été dénombrés en 6 ans (1956-1963)(106) dont 13 dûs à M. Kansasii.

En fait il est probable qu'un certain nombre de cas sont méconnus sous la fausse étiquette de "tuberculose pulmonaire" et que la fréquence absolue indiquée est inférieure à ce qu'elle est réellement. Cette critique ne s'applique pas aux fréquences relatives des mycobactérioses et des tuberculoses pulmonaires appréciées dans les centres spécialisés où l'identification des

mycobactéries est rigoureuse. Aux U.S.A., selon les régions, on observe 1 à 10 mycobactérioses pour 100 tuberculoses pulmonaires (117, 51, 95, 73, 27, 37). En Australie : 5 pour 100 (17). Au Pays de Galles : 1 pour 100 (63). La comparaison n'a pas été établie en France. A titre indicatif, on peut cependant signaler que les fréquences relatives des isolements sont, tant à l'Institut Pasteur de Lille (106) qu'à l'Institut Pasteur de Lyon (112) ou à Bordeaux (34), de l'ordre de 1 à 2 isolements de mycobactéries atypiques pour 100 isolements de bacilles tuberculeux. Mais ces statistiques de laboratoire regroupent toutes les mycobactéries atypiques isolées alors que nombre d'entre elles ne sont que des saprophytes. Ainsi aux U.S.A., alors que l'on rapporte de 20 (103) à 40 (60, 118) isolements de bacilles atypiques pour 100 isolements de bacilles tuberculeux, il n'y a que 1 à 10 mycobactérioses pour 100 tuberculoses pulmonaires.

C - TERRAIN

1) C'est principalement chez l'homme d'âge mûr que s'observent les mycobactérioses pulmonaires. Aux U.S.A. Crow et coll. (28) constatent dans leur série de 69 cas, 49 hommes; 38 des 69 malades ont 50 ans et plus; 2 malades seulement (2,8 %) ont moins de 30 ans contre 34 % dans une population témoin de tuberculose pulmonaire. Sur les 68 cas que rapporte Jenkins en 1959 (60), 64 concernent des hommes dont l'âge moyen est de 44 ans. Lewis et coll en 1960 (73) dans leur groupe de 116 malades en dénombrent 86 de sexe masculin et 100 de plus de 40 ans.

La même prédominance chez l'homme d'âge mûr est rapportée par Carruthers et coll. en Australie (17) qui, sur 66 malades, constatent qu'il s'agit 4 fois plus souvent d'hommes que de femmes, alors qu'ils citent pour la tuberculose une proportion de 2 hommes pour 1 femme.

Au Danemark, Engbaek (38) dénombre 13 cas masculins sur 14, dont les âges vont de 37 à 61 ans.

En Angleterre, Nassan (81) constate une proportion encore très en faveur des hommes : 12 hommes dont 9 ont 40 ans et plus, sur 17 cas chez des adultes (plus un cas chez une fille de 6 ans).

Kamat et coll. (63) au Pays de Galles, ont groupé 57 observations concernant des hommes parmi lesquels 25 ne sont pas pneumoconiotiques. Pendant la même période, ils ont observé deux cas seulement chez la femme.

Quant aux observations françaises (106, 30) aucune ne concerne de femme : mais il est vrai que dans la quasi-totalité des cas il s'agit de surinfection de pneumoconioses. L'âge moyen pour les 13 silicotiques de

Tacquet et coll. (106) est 48 ans; 43 ans pour les silicotiques de Despierres et coll. (30). Les 5 cas observés chez des sujets non empoussiérés par Tacquet et coll. (106) le furent chez des hommes âgés de 62, 30, 37, 22 et 39 ans. (âge moyen : 33 ans). Le malade de Du Pasquier et coll. (34) avait 57 ans. (M. Fortuitum). Enfin, notre cas personnel d'infection due à M. Xenopei concerne aussi un homme, également non pneumoconiotique, âgé de 61 ans.

2) Les cas chez la femme rapportés par les différents auteurs étrangers ont une distribution selon l'âge, identique à celle des cas masculins (73).

3) Les cas chez l'enfant sont exceptionnels, même aux U.S.A. (alors que les adénopathies cervico faciales sont fréquentes), quelques cas isolés seuls sont rapportés.

Le premier cas a été rapporté par Beaven et Baynes-Jones en 1931 (3) : c'est celui d'une petite fille de 11 semaines ayant un épanchement pleural et un foyer de condensation pulmonaire, qui évoluèrent sans histoire vers la guérison; de l'expectoration et du liquide pleural furent isolés des bacilles acido résistants à croissance rapide (24-48 h) et non pathogènes pour le cobaye (appartenant sans doute au groupe IV de Runyon). La réaction cutanée à la tuberculine humaine était faible, mais la réaction à l'injection intradermique d'un filtrat de culture du bacille causal était forte. En 1949, Feldman et coll. (42) ont publié un cas de "tuberculose pulmonaire aviaire" chez une petite fille de 2 ans. Le début clinique aigu de la maladie fit découvrir l'image radiologique d'une atélectasie massive du lobe supérieur gauche. L'aspect bronchoscopique était normal, mais une aspiration bronchique ramena des bacilles acido résistants différents de Mycobacterium tuberculosis.

L'induration cutanée obtenue avec une tuberculine aviaire fut à plusieurs reprises 3 fois plus étendue que celle obtenue avec une PPDS. En 1957 Nassau et Hamilton (81) rapportèrent un cas chez une fillette de 6 ans ayant une histoire clinique de tuberculose primaire. Une souche de Mycobactérie atypique fut isolée de l'expectoration et du liquide de tubage gastrique. Quant à l'observation de Pinner en 1935 (90) et les deux observations de Bialkin et coll. (7) en 1961, elles sont très discutables.

Exceptionnelles, les mycobactérioses généralisées surviennent électivement chez l'enfant. L'atteinte pulmonaire y est constante. Nous y reviendrons.

4) Enfin un fait sur lequel insistent les auteurs américains est la relative rareté des mycobactérioses pulmonaires chez les sujets de race noire, alors qu'ils sont le terrain d'élection de la tuberculose pulmonaire. Pour Crow et coll. (28), 9 noirs sur 69 malades; 10 noirs sur 68 pour Jenkins (60); 19 noirs sur 116 malades pour Lewis (73), alors que les noirs représentent 47 % de son recrutement (72); 3 noirs sur 32 malades pour Phillips (89), alors qu'ils représentent 25 à 30 % du recrutement. L'influence de l'âge et du sexe est la même que pour les sujets de race blanche.

D - CONDITIONS ETIOLOGIQUES PULMONAIRES DE SURVENUE DES MYCOBACTERIOSES PULMONAIRES.

Les mycobactérioses pulmonaires surviennent électivement chez des sujets ayant une affection pulmonaire chronique,

- en Europe essentiellement chez des pneumoconiotiques,
- ailleurs, souvent chez des emphysémateux. Les cas primitifs ne sont néanmoins pas rares.

1) La pneumoconiose le plus souvent en cause est la silicose. Les premières observations rapportées le furent par Pinner (90) en 1935, puis par Feldman et coll. (41) en 1943. En Belgique, Prignot et coll. (92) ont publié 4 cas en 1958. En fait, dans deux cas on isole également Mycobacterium Tuberculosis, et dans les deux autres la mycobactérie atypique ne fut isolée qu'une fois; aucun ne peut donc être retenu. Despierres et coll. en 1959 (31) et 1964 (30) ont en France rapporté 3 cas valables. Mais ce sont surtout les auteurs lillois qui ont apporté le plus de données sur ce sujet. En 1959, Gernez Rieux et Tacquet (45) soulignent que les mycobactérioses pulmonaires, exceptionnelles en France, s'y observent électivement chez les pneumoconiotiques. En 1964, Tacquet et coll. (106) donnent une fréquence d'isolement des souches atypiques (pathogènes et non pathogènes) chez les empoussiérés, comme 5 fois supérieure à celle avec laquelle on les isole chez les sujets non exposés. De 1956 à 1963, ils groupent chez des silicotiques 13 observations (9 dues à M. Kansasii, groupe I, et 4 dues à des mycobactéries du groupe avium, groupe III) alors que pendant la même époque ils n'observent que 5 cas chez des sujets non pneumoconiotiques. Ils ont confirmé expérimentalement (104) le rôle favorisant de l'empoussiérage.

En Grande-Bretagne, outre certains cas isolés (Marks 1961 - 76),

Kamat et coll. (63) ont publié une série de 57 cas, mais dont quelques uns sont discutables. Ils dénombrent 27 silicotiques (mineurs de charbon) alors que dans un groupe témoin de 57 tuberculoses pulmonaires, il n'y a que 10 silicotiques.

Au Danemark (3 pneumoconioses dont 2 silicoses - 38) et en Australie (10 "silicoses et abestoses" sur 66 cas - 17), les cas sont beaucoup plus rares. Aux U.S.A. ils sont exceptionnels : aucun sur 69 cas (Crow et coll.- 28), 3 sur 100 cas (Lewis et coll. - 72), 1 sur 116 cas (Lewis et coll. - 73), aucun sur 32 cas (Phillips et coll. - 89).

Il n'est pas que la silicose parmi les pneumoconioses que puissent surinfecter les mycobactéries atypiques. Mais les cas publiés sont fort rares : un cas chez un polisseur (36), un cas chez un fondeur (100), un cas chez un mineur de graphite (58), plusieurs cas chez des soudeurs à l'arc (115), plusieurs cas enfin chez des sujets atteints d'abestose (38, 17).

2) Des affections autres que la pneumoconiose prédisposent également aux mycobactérioses pulmonaires. Particulièrement "l'emphysème" (35 cas sur 116, Lewis (73), mais aussi les fibroses pulmonaires, les bronchopathies chroniques, et d'une façon générale toutes les séquelles cicatricielles pulmonaires (28). En fait, la plupart des affections pulmonaires chroniques ont été citées, souvent sans qu'on puisse accorder aux faits rapportés, de signification statistique. Néanmoins, tous les auteurs reconnaissent que les mycobactérioses pulmonaires surviennent électivement en cas d'affections pulmonaires préexistantes.

Nous insisterons sur deux affections :

Les tumeurs malignes primitives du poumon, pour préciser qu'elles sont rarement associées à une mycobactériose pulmonaire.

0 cas sur 69 (28)

3 cas sur 116 (73)

1 cas sur 32 (89)

1 cas sur 66 (17)

En France la seule observation publiée est notre cas personnel, nous y reviendrons.

La sarcoïdose pulmonaire. On a en effet soulevé l'hypothèse que certaines sarcoïdoses pourraient être causées par des mycobactéries atypiques (Scadding cité par Tacquet et coll. (106)). Mais il n'existe dans la littérature que très peu de cas de sarcoïdoses pulmonaires où l'on ait isolé de l'expectoration des mycobactéries atypiques de façon répétée. Les deux cas publiés par Hensler et coll. (57) et Tacquet et coll. (106) ne sont pas indiscutables, car c'est d'adénopathies périphériques et non d'adénopathies médiastinales, de l'expectoration ou du liquide gastrique que furent isolées les souches atypiques. Par contre le cas de Kamat et coll. (63) où un érythème noueux, des adénopathies hilaires bilatérales et des images pulmonaires de type sarcoïdosique, s'associent à l'existence, prouvée à plusieurs reprises, de mycobactéries atypiques dans l'expectoration, est beaucoup plus solide. Valable aussi est celui de Brun et coll. (15) qui consiste en une sarcoïdose pulmonaire ancienne au cours de l'évolution de laquelle furent isolés à cinq reprises des M. Kansasii pendant une période de 11 mois. Cependant rien ne permet d'affirmer que les mycobactéries atypiques sont la cause de la sarcoïdose aux dépens de l'hypothèse inverse d'une mycobactériose favorisée par les traitements corticoïdes multiples et l'importante sclérose pulmonaire d'une sarcoïdose évoluée. D'autres arguments ont été mis en avant, en particulier

immunologiques (15), telle l'existence d'anticorps sériques contre les mycobactéries atypiques au cours des sarcoïdoses; ceci n'est pas reconnu par tous les auteurs (19).

Reste enfin le problème des rapports entre tuberculose et mycobactériose pulmonaire.

Il est en effet fréquent chez un malade ayant un tableau clinique et radiologique de "tuberculose" pulmonaire, de constater dans l'expectoration l'association de bacilles typiques et atypiques. Tacquet et coll. (106) constatent cette éventualité 15 fois chez des pneumoconiotiques, 11 fois chez des sujets non empoussiérés, alors qu'ils ne comptent que 13 infections à mycobactéries atypiques chez des pneumoconiotiques et 5 chez des sujets non exposés; 14 des 69 malades de Crow et coll. (28) sont signalés avoir eu antérieurement à leur mycobactériose une affection étiquetée "tuberculose pulmonaire"; Lewis et coll. sur 116 cas dénombrent 18 tuberculoses pulmonaires anciennes ou actuelles (73); Carruthers et coll. sur 66 cas, 3 tuberculoses pulmonaires actives et 8 anciennes inactives (17); sur un total de 32 cas, Phillips et coll. (89) ont observé une tuberculose pulmonaire active 4 fois, et ancienne inactive 5 fois. Les auteurs français ne reconnaissent pas ces cas comme des mycobactérioses pulmonaires. Les auteurs américains sont moins exigeants et acceptent la pathogénicité de la mycobactérie atypique si elle est isolée à plusieurs reprises, surtout si la tuberculose pulmonaire n'est qu'un antécédent lointain.

La grande fréquence des isolements mixtes amène néanmoins à poser le problème des rapports entre les bacilles tuberculeux et atypiques. Il est encore mal résolu. Certains auteurs considèrent les mycobactéries atypiques

comme des mutants de bacilles tuberculeux : Xalabarder (119), Reimann et coll. (94) constatent que la descendance de souches connues et bien caractérisées de bacilles tuberculeux acquiert parfois un caractère chromogène et une perte de virulence. Les auteurs russes (62) et roumains (82) de même, admettent un lien génétique entre les mycobactéries tuberculeuses et les mycobactéries atypiques. Certains agents pourraient favoriser ou provoquer de telles mutations : en premier lieu les tuberculostatiques. Tarshis, qui soutient cette hypothèse (109, 110), a isolé des bacilles chromogènes chez 1 pour 100 de 203 sujets non tuberculeux, alors qu'il en découvre dans 19 pour 100 des cas, parmi 405 tuberculeux traités (109). D'autre part on a rapproché les mycobactéries atypiques qui d'une façon générale sont résistantes aux tuberculostatiques et non pathogènes pour le cobaye, des bacilles tuberculeux authentiques et pourtant également non pathogènes pour le cobaye que sont les bacilles résistants à l'isoniazide. L'irradiation (6), les mycobactériophages (75) seraient également, in vitro, des agents de mutation. Par contre de nombreux auteurs dont Chapman (19) et Runyon (98) considèrent que cette théorie des mutations ne repose pas sur des bases solides et admettent l'existence d'espèces distinctes.

En fait, ces données expérimentales et ces hypothèses ne résolvent pas le problème de la pathogénicité éventuelle des mycobactéries atypiques quand elles sont associées à des bacilles tuberculeux : certains considèrent qu'elles sont saprophytes (121), d'autres hésitent à l'affirmer (43). Smith et coll. (102)ont récemment conclu d'une étude expérimentale, qu'en dépit des réactions croisées, l'étude des tests cutanés effectués avec la tuberculine et des "tuberculines atypiques" des différents groupes (sensitines), il serait possible de déterminer si une infection est causée par un ou plusieurs types

de mycobactéries tuberculeuses ou atypiques. Ceci demande à être confirmé.

Quoiqu'il en soit, il est un fait important sur le plan pratique. Les sujets ayant une mycobactériose pulmonaire sont, comme nous le verrons lors de l'étude épidémiologique, apparemment non contagieux pour leur entourage : ils sont par contre exposés à la surinfection par le bacille de Koch malgré la couverture antibiotique (2 cas de Lewis et coll. - 73) : leur isolement des tuberculeux s'impose donc.

Quant aux cas primitifs, ils sont très rares en France : sur 21 cas (106, 30), 5 cas primitifs (106).

Ils sont assez fréquents en Australie : 35 cas primitifs sur 66 infections dont 58 aux U.S.A. causées par des mycobactéries du groupe III (17); et aux U.S.A. : 53 cas primitifs sur 116 causées par des mycobactéries du groupe III (73). Les cas primitifs sont plus rares quand les mycobactéries du groupe I sont en cause (19) et presque exceptionnels quand ce sont les mycobactéries scotochromogènes (115).

## E - ETUDE CLINIQUE DES MYCOBACTERIOSES PULMONAIRES

Tous les auteurs s'accordent pour dire que la symptomatologie des mycobactérioses pulmonaires est tout à fait superposable à celle de la tuberculose pulmonaire et que rien ne permet cliniquement de distinguer les deux affections. Quelques nuances cependant ont été remarquées

1) Chez les sujets non empoussiérés

- La symptomatologie habituelle est un peu plus atténuée que celle de la tuberculose (117, 28, 57). Les cas asymptomatiques, découvertes d'examens radiologiques systématiques sont nombreux (19); nombreux aussi sont ceux que révèlent une fatigue modérée, une toux persistante ou une douleur thoracique; la température est le plus souvent normale, l'amaigrissement minime. L'examen clinique du thorax est le plus souvent négatif.

Une seule particularité : l'hémoptysie est un symptôme fréquemment observé, révélateur ou non (19); Kamat et coll. (63) l'observent deux fois plus souvent que dans une série témoin de tuberculose.

Radiologiquement, le siège électif des anomalies dans le lobe supérieur, l'aspect des opacités nodulaires, des opacités en nappes plus ou moins hétérogènes et des clartés circonscrites, sont identiques à ceux de la tuberculose. La fréquence des images cavitaires au moment de la découverte de l'affection est cependant plus grande (63) : on les constate, uniques ou multiples, dans environ 65 % des cas (60, 51, 69); l'uni ou la bilatéralité des images anormales est diversement appréciée : 75 % des cas unilatéraux pour Hardy (51), 25 % pour Engbaek (38) sans côté électif.

- Des aspects cliniques particuliers ont été signalés.

A) En fonction de la mycobactérie responsable.

La presque totalité des mycobactérioses pulmonaires est due aux bacilles des groupes I et III : M. Kansasii entraîne une symptomatologie clinique : altération de l'état général, toux, hémoptysie surtout, souvent plus franche que les autres mycobactérioses (63), l'aspect endobronchique est parfois anormal (oedème, ulcérations).

Les mycobactérioses pulmonaires dues aux bacilles du groupe III ont par contre une symptomatologie très fruste, se limitant le plus souvent à une simple toux, les images radiologiques au moment de la découverte de la maladie sont, d'après la terminologie anglosaxonne "très avancées" dans plus de la moitié des cas (28, 73).

Il est assez fréquent d'isoler des mycobactéries scotochromogènes de l'expectoration de sujets atteints de tuberculose pulmonaire véritable, ou d'une affection respiratoire chronique, mais il est très rare qu'elles aient un rôle pathogène. Néanmoins d'après les deux observations de Jenkins (60), les 3 de Wolinsky (115), la première observation de Beck (4) et notre cas personnel, la symptomatologie semble identique à celle d'une tuberculose peu parlante.

Les cas déterminés par Mycobacterium fortuitum, seule mycobactérie du groupe IV à laquelle on ait attribué un rôle en pathologie pulmonaire, sont exceptionnels. Il faut noter les hémoptysies sévères et répétées du cas de Dross et coll. (33) et de celui de Corpe et coll. (26), soit deux cas sur les cinq cas publiés que nous connaissons (39, 53).

B) En raison d'une symptomatologie peu commune.

- Quelques cas d'épanchement pleural unilatéral associé au foyer pulmonaire ont été rapportés. On isole parfois du liquide pleural la même mycobactérie que dans les produits d'expectoration. Ces épanchements pleuraux semblent plus le fait de M. Kansasii (2 cas sur 17 - 117, 1 cas sur 5 - 57) que du bacille Battey (1 cas sur 69 - 28; 4 cas sur 116 - 73).

- Les adénopathies médiastinales sont exceptionnelles. Elles s'observeraient surtout chez l'enfant (60, 57).

- Nous ne connaissons pas de cas publié valable de mycobactériose à forme aiguë pneumonique.

- Les mycobactérioses généralisées comportent constamment une participation pulmonaire, soit patente de type mycobactériose commune (67) ou miliaire (89), soit latente, découverte d'autopsie (121). Elles s'observent électivement chez l'enfant. Chez l'adulte, il faut noter un cas ayant compliqué une leucose lymphoïde chronique (74), un autre survenu au décours d'une corticothérapie (89). L'évolution a toujours été fatale.

L'étude des réactions cutanées provoquées par les sensitines ("tuberculines atypiques") a été rarement faite. On accorde à leurs résultats la même signification qu'à ceux des réactions tuberculiniques. Dans quelques cas isolés, les tests ont été pratiqués avec un filtrat de culture de la mycobactérie causale elle-même (3, 81, 42) et se sont révélés être nettement positifs, alors que les tests tuberculiniques étaient négatifs ou faiblement positifs. Engbaek et coll. (38) par contre, par la même technique, ont obtenu des réponses analogues, pour les sensitines spécifiques et la tuberculine utilisées.

La plupart des auteurs n'ont pu exécuter que les tests tuberculiniques. Ils sont positifs, généralement faiblement et de façon transitoire, dans environ la moitié des cas colligés dans les grandes séries américaines (51, 28, 19). Ces réactions positives sont témoins d'une allergie tuberculinique croisée - "hétérologue" habituellement inférieure à l'allergie spécifique,"homologue", comme on l'a vu plus haut. - Lewis et coll. (73) chez 50 malades ayant une mycobactériose pulmonaire et chez autant de tuberculeux, ont effectué des tests cutanés avec la sensitive correspondante et la tuberculine : ils ont constaté dans la majorité des cas une réponse avec les deux antigènes, et presque toujours une réaction plus importante avec l'antigène homologue.

- Corpe et Runyon (24) considèrent que les sensitines du groupe III ont une spécificité relativement grande mais que celles du groupe I donnent des réactions croisées beaucoup plus importantes avec les différentes tuberculines.

- D'autre part il existe des réactions croisées entre les différentes sensitines. Elles ont été étudiées expérimentalement chez le cobaye par Smith et coll. (102).

Les réactions croisées restreignent la valeur diagnostique que l'on peut accorder aux tests cutanés dans les infections par les mycobactéries atypiques. Néanmoins certains leur accordent une grande importance diagnostique (60).

Epidémiologie

Malgré les nombreux travaux qui lui ont été consacrés, principalement aux U.S.A., l'épidémiologie des mycobactérioses est encore très mal connue (sauf cas particulier comme celui des lésions cutanées dues à M. Balnei, contractées lors de bains en piscine (56)). Néanmoins on possède une donnée essentielle : aucun cas certain de transmission interhumaine de mycobactériose n'a été rapporté (24). L'observation "conjugale" de Beck (4) ne peut être retenue, car si la mycobactériose pulmonaire de l'homme est certaine et si les souches atypiques isolées des produits d'expectoration du couple sont bien identiques (groupe II), par contre un seul isolement (pauvre) fut fait chez la femme dont l'affection pulmonaire guérit spontanément en quelques semaines. Lees et coll. (69) signalent sans détails les mycobactérioses pulmonaires d'un homme et de sa soeur, mais précisent qu'on ne peut pas considérer comme certaine la transmission de l'un à l'autre.

On peut donc admettre avec Runyon (99) :

- que s'il existe une contagiosité, elle est masquée par une latence considérable
- que s'il n'y a pas de contagiosité, il faut voir l'origine de la contamination dans le milieu extérieur : sol, eau, ou chez certains animaux, hôtes intermédiaires, le porc en particulier (106)

Les enquêtes épidémiologiques depuis peu entreprises, basées sur l'étude des réactions cutanées aux différentes "tuberculines atypiques" (sensitines) contribueront sans doute largement à la solution de ce problème. Quoi qu'il en soit, il n'y a aucune commune mesure entre la contagiosité des mycobactérioses pulmonaires, exceptionnelle si elle existe, et celle de la tuberculose pulmonaire. Rappelons qu'en 1942, donc avant les tuberculostatiques,

Beeuwkes et coll. (5) constataient des lésions pulmonaires radiologiques chez 44 pour 100 de 987 sujets ayant été en contact avec des tuberculeux.

Evolution, traitement, pronostic

L'évolution est essentiellement chronique et le pronostic d'ensemble est médiocre sinon mauvais, en tout cas nettement pire que celui de la tuberculose pulmonaire en raison du terrain (emphysème, pneumoconiose ou autre affection pulmonaire préexistante) et surtout de la résistance de ces mycobactéries aux drogues antibacillaires. D'une façon générale les mycobactéries atypiques sont partiellement ou totalement résistantes à l'isoniazide, la streptomycine, l'acide paramino-salicylique et la viomycine. La cyclosérine est la plus active (89). Cependant, en cas de relative sensibilité aux tuberculostatiques, il semble qu'elle ne diminue pas avec l'emploi prolongé de ces antibiotiques (89).

Ce n'est que dans 20 pour 100 seulement des cas de la littérature relevés en 1964 par Engbaek (38) que la négativation de l'expectoration est obtenue par le traitement médical. Souvent l'aspect radiologique reste identique ou même s'aggrave progressivement malgré l'essai successif de différents antibiotiques; en quelques années, une grande insuffisance respiratoire restrictive est constituée, qui règle le pronostic. Il n'a jamais été dans ces cas, observé de généralisation secondaire de l'infection. C'est en considérant la gravité fréquente de cette évolution qu'il faut, malgré le terrain défavorable, envisager une thérapeutique chirurgicale.

Les mycobactéries du groupe I sont celles qui ont la plus faible résistance aux tuberculostatiques. In vitro, elles sont relativement sensibles à cyclosérine, viomycine, amithiazone et promizole (60). Ainsi sont-elles les

plus accessibles à la thérapeutique médicale : en regroupant 144 cas de la littérature, Jenkins (60) constate 93 guérisons par le seul traitement médical, 20 par le traitement médico-chirurgical, soit 78,4 % de guérison. Christianson et coll. (20) ont constaté sur 24 cas, une négativation des bacilloscopies dans 88 % des cas, dont la moitié durant les trois premiers mois de traitement. Mais l'aspect radiologique n'en fut pas beaucoup plus modifié pour autant et un complément thérapeutique chirurgical fut nécessaire dans 11 cas. Les complications post-opératoires de la chirurgie d'exérèse ne sont ici pas rares (hémorragie - fistules bronchopleurales) sans doute en raison des fréquentes lésions bronchiques (47, 69). Lees et coll. (69) ont dénombré 42 complications post opératoires pour 131 résections, dont 4,6 % de fistules pleurales. Ils signalent d'autre part que 23 % des malades avaient une bacilloscopie positive avant l'intervention et qu'après l'intervention 3 % avaient encore une bacilloscopie positive.

Dans le cas des mycobactéries du groupe III, les résultats sont nettement moins bons, la résistance aux antibiotiques étant beaucoup plus grande. En pratique il n'y a guère que la streptomycine qui possède une activité limitée sur certaines souches. Lewis (73) sur 116 malades déplore 17 décès dont au moins 7 directement imputables à la maladie; 50 gardent une mycobactériose considérée comme "active" parmi lesquels 32 ont encore des mycobactéries dans l'expectoration; 49 gardent des images pulmonaires considérées comme "inactives". La chirurgie d'exérèse employée 37 fois (avec un seul décès et peu de complications post opératoires) n'a pas normalisé l'expectoration dans 13 % des cas. Crow et coll. en 1957 (28) constatent que 32 % seulement de leurs 56 malades ont eu une amélioration radiologique malgré la thérapeutique médico-chirurgicale (14 interventions dont 6 échecs). 57 %

d'entre eux ont gardé une bacilloscopie positive de l'expectoration; sur 69 malades 10 décès dont au moins 7 imputables à la mycobactériose. Par contre Carruthers et coll. (17), mais en 1965, ont constaté 33 guérisons sur 58 cas; 14 exérèses ont permis 13 guérisons (un décès intercurrent). Actuellement tous les auteurs préconisent l'exérèse chirurgicale des lésions dues aux mycobactéries du groupe III chaque fois qu'elle est possible, soit d'emblée (49, 203), soit après un essai de traitement médical de 6 mois (38).

Avec les mycobactérioses du groupe II on obtient des résultats mauvais en raison du terrain pulmonaire particulièrement déficient en règle, et de la grande résistance aux antibiotiques.

Quant aux mycobactérioses dues à M. Fortuitum, elles ont une résistance totale à tous les antibiotiques.

Le pronostic est donc nettement plus défavorable que celui de la tuberculose pulmonaire.

F - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il faut distinguer les lésions pulmonaires spécifiques et les lésions associées.

1) Lésions pulmonaires spécifiques

Dans les poumons comme dans les autres organes, les lésions causées par les mycobactéries atypiques sont de même nature que celles déterminées par les bacilles tuberculeux (117, 19). En fait, l'identité des aspects pathologiques des mycobactérioses et des tuberculoses pulmonaires est le plus souvent si absolue que de nombreux auteurs se bornent à la signaler, sans décrire les lésions.

Quelques caractères particuliers ont cependant été remarqués, quand l'agent est M. Kansasii. Les lésions excavées, volontiers uniques, ont assez souvent une paroi mince car l'encapsulation et la fibrose péricavitaire sont peu importantes (60, 47). Les lésions bronchiques semblent nettement plus fréquentes qu'au cours des tuberculoses pulmonaires (60). Harrison et coll. (52) les constatent dans 90 pour 100 des cas, non seulement au voisinage des foyers caséeux mais jusque vers le hile pulmonaire. Elles vont de l'infiltration sous épithéliale discrète à l'ulcération franche. Takimura et Thompson (108) les observent dans 75 à 80 pour 100 des cas; histologiquement, elles sont de nature "tuberculeuse". Malgré la fréquence de ces lésions bronchiques la dissémination bronchogène est exceptionnelle (47).

Plusieurs auteurs insistent sur la teneur élevée des lésions granulomateuses en graisses libres et phagocytées par les histiocytes et les cellules géantes qui sont bourrées d'inclusions lipidiques (60, 106, 108). La présence de corps astéroïdes et de corps de Schaumann a été signalée dans

30 à 40 pour 100 des cas (60). Les cellules géantes n'auraient pas l'aspect morphologique typique de cellules de Langhans tuberculeuses (108). En particulier, les noyaux seraient assez souvent centraux et non périphériques. Mais quel que soit leur aspect, des cellules géantes sont visibles au sein des follicules et leur absence, signalée par Buhler et Pollak (16) n'a été confirmée par aucun auteur.

Ces quelques particularités ne s'observent que très rarement quand d'autres mycobactéries sont en cause. Les quelques cas anatomo cliniques rapportés, dûs à des bacilles scotochromogènes, comportent des lésions "pseudo tuberculeuses" (115, 95). Il en est de même quand l'agent responsable est du groupe III. Crow et coll. examinant 7 pièces d'exérèse chirurgicale ou d'autopsie (28), comme Lewis et coll. (37 pièces d'exérèse - 73), Feldman et Auerbach (57 pièces - 40), Carruthers et coll. (18 pièces - 17) ne constatent aucun caractère qui puisse distinguer les mycobactérioses étudiées, de tuberculoses. Tout au plus a-t-il été remarqué la relative fréquence du siège intracellulaire des mycobactéries du groupe III (24). Corpe et coll. (25) confrontant les interprétations données par plusieurs pathologistes de lames de lésions pulmonaires causées par des bacilles type Battey (groupe III) et des bacilles tuberculeux, concluent que les aspects histopathologiques des deux affections ne sont distinguables en aucune façon.

Pour le groupe IV (M. Fortuitum) les données anatomiques sont exceptionnelles. Les lésions sont décrites par certains comme "pseudo tuberculeuses" (53, 39), et par d'autres (26, 24) comme différentes des lésions tuberculeuses : ainsi, dans l'observation de Corpe et coll. (26), n'est-il noté que des lésions inflammatoires non spécifiques (alors que le diagnostic d'infection pulmonaire due à M. Fortuitum est cliniquement solide).

En définitive, sauf pour le groupe IV encore mal connu, on peut adopter la conclusion de Tacquet et coll. (106) : "Il n'existe pas de différences essentielles de structure entre les tubercules produits par le bacille de Koch et ceux déterminés par les autres espèces de mycobactéries." En pratique devant un aspect macroscopique ou histopathologique donné, rien ne permet de trancher entre infection pulmonaire à mycobactéries tuberculeuses ou atypiques des groupes I, II, et III (24).

Beaucoup plus fructueuse par contre est l'étude bactériologique des pièces d'exérèse chirurgicale ou de prélèvement anatomique. C'est en effet avec une très grande fréquence que la culture du tissu pulmonaire pathologique permet d'isoler la mycobactérie responsable : culture positive 32 fois sur 37 (86 %) pour Lewis et coll. (groupe III)(73); culture positive 15 fois sur 18 (83 %) pour Carruthers et coll (groupe III)(17); culture positive 21 fois sur 28 (73 %) pour Lester et coll. (groupe I)(71), alors que pour une série témoin de tuberculoses pulmonaires, elle ne l'est que 60 fois sur 158 (38 %); positive enfin 32 fois sur 71 (45 %) pour Lees et coll. (groupe I) (69).

Les cultures obtenues sont le plus souvent abondantes. Il est essentiel de vérifier la similitude des souches du tissu pulmonaire et de celles de l'expectoration. Lorsque ces dernières ont été isolées pures et à plusieurs reprises, la similitude est toujours constatée; et d'autre part, on n'isole du tissu pulmonaire aucun autre type de mycobactéries tuberculeuses ou atypiques : ainsi dans les 7 cas de Crow et coll. (28), les 6 de Nassau et coll. (81), les 5 de Tacquet et coll. (106), les 21 de Lester et coll. (71) et les 32 de Lees et coll. (69). Ceci souligne la valeur des données bactériologiques acquises à partir des produits d'expectoration.

Il est enfin un point sur lequel plusieurs auteurs insistent, c'est la fréquence avec laquelle les mycobactéries atypiques sont décelées dans le tissu pulmonaire dès l'examen direct : 4 fois sur 6 (81), 7 fois sur 7 (28).

2) Les lésions pulmonaires non spécifiques

Rappelons que les mycobactéries atypiques infectent électivement des parenchymes pulmonaires modifiés par une affection chronique (pneumoconiose, emphysème). L'aspect pathologique de ces lésions n'a ici rien de particulier.

°
° °

## II - IDENTIFICATION ET CARACTERES BACTERIOLOGIQUES DES MYCOBACTERIES ATYPIQUES

Les mycobactéries atypiques se caractérisent essentiellement par

- leur aspect cultural et en particulier leur pigmentation éventuelle
- leur équipement enzymatique et leurs propriétés biochimiques
- leur résistance habituelle aux antibiotiques antituberculeux
- leur absence de virulence pour le cobaye par voie sous cutanée.

Nous allons étudier successivement

- les techniques courantes d'identification des mycobactéries atypiques
- leur classification
- et enfin les propriétés particulières de chaque groupe.

### A - TECHNIQUES COURANTES D'IDENTIFICATION DES MYCOBACTERIES ATYPIQUES

1) A l'examen microscopique après coloration de Ziehl Nielsen la morphologie des mycobactéries atypiques, une acido alcoolo résistance faible ou variable est parfois évocatrice; mais dans la majorité des cas si cet examen permet d'affirmer l'existence d'une mycobactérie, il ne permet en aucune façon de différencier les différentes mycobactéries et en particulier les mycobactéries atypiques du bacille de Koch.

2) La culture sur milieu de Löwenstein-Jensen et sur les milieux liquides semi-synthétiques de Dubos au Tween 80 et de Youmans lors des repiquages, est faite à différentes températures : 20°, 30°, 37°, 42°, 45°.

Elle permet d'apprécier :

- les délais de croissance des mycobactéries atypiques souvent plus courts que pour le bacille de Koch; et l'on peut distinguer ainsi les mycobactéries à croissance rapide poussant en 2 à 7 jours (mycobactéries du groupe IV) et celles des autres groupes à croissance plus lente, poussant en général en 15 à 30 jours.

- La morphologie des colonies le plus souvent lisses, mais parfois rugueuses, elles sont de taille variable.

- leur pigmentation surtout :

. si celle-ci est apparue à l'obscurité, jaune orangé le plus souvent mais parfois jaune pâle, il s'agit d'une mycobactérie scotochromogène.
. mais elle peut n'apparaître qu'après une courte exposition à la lumière (1/2 h à 1 h), il s'agit alors d'une mycobactérie photochromogène.
. enfin la pigmentation peut manquer, il s'agit d'une mycobactérie non chromogène.

Ainsi si l'observation de colonies pigmentées ou lisses et eugoniques oriente d'emblée vers le diagnostic de mycobactérie atypique, il n'en est pas de même des colonies apigmentées, lisses et dysgoniques ou rugueuses qui font plutôt penser à des bacilles tuberculeux.

- La formation de "cordes" en milieu de Youmans, dans les cultures jeunes, appréciée par l'examen microscopique d'un frottis, est positive pour les bacilles tuberculeux humains et bovins; elle est en général absente dans les cultures de mycobactéries atypiques, cependant on peut l'observer dans les cultures de M. aquae où les cordes sont rares, et surtout très souvent dans les cultures de M. Kansasii, mais de toutes façons, elle n'atteint jamais l'importance de celle que l'on observe dans les cultures de bacilles de Koch.

3) Les test biochimiques

Recherche de l'activité catalasique

Technique : on dépose 1 ml de mélange à parties égales d'eau oxygénée à 30 volumes et d'une solution de Tween 80 à 10 pour 100 dans l'eau, à la surface du milieu de culture placé en position inclinée. La lecture se fait après 5 minutes de contact : s'il n'y a pas de dégagement gazeux, la souche est catalase négative, si on note un dégagement d'oxygène, la souche est catalase positive. Son importance est appréciée selon la hauteur de mousse (+, ++, +++, ++++), le tube étant remis en position verticale.

Résultats : positive pour les bacilles tuberculeux humain et bovin isoniazido sensibles, elle est négative pour les mêmes bacilles isoniazido résistants, mais par contre très positive en général pour les mycobactéries atypiques.

Activité peroxydasique (1)

Divers procédés peuvent être employés : les test qualitatifs les plus courants sont - la méthode à la benzidine

- la méthode au catéchol.

Le procédé au pyrogallol permet une étude quantitative. Andrejew et coll.(1) en font une étude détaillée.

- La méthode à la benzidine (1) "très simple, est beaucoup plus rapide que le test au catéchol". Technique : on prépare une solution de benzidine à 1 % dans l'acide nicotinique normal (10 ml d'acide acétique pur + 163 ml d'eau). On agite cette solution et on filtre. On prépare extemporanément une solution de $H_2O_2$ à 1 %. Au dernier moment on mélange ces deux solutions (benzidine et $H_2O_2$) à parties égales et on verse ensuite ce mélange sur

le milieu de culture et en quantité suffisante pour recouvrir complètement toutes les colonies. Il est préférable de ne pas mélanger ces solutions sur le milieu même, afin de ne pas favoriser le décollement des colonies. La durée du test est de 2 à 15 minutes. Lorsque l'activité des souches est relativement forte, on peut même employer une solution d'eau oxygénée à 30 volumes.

Résultats : les bacilles tuberculeux humain et bovin donnent pratiquement toujours une réaction positive lorsqu'ils sont sensibles à l'isoniazide, par contre les souches fortement résistantes à cet antibiotique donnent un test négatif; faiblement résistants ils peuvent donner un test positif. Pour les mycobactéries atypiques, ce test est le plus souvent positif malgré la fréquence des résistances à l'isoniazide.

- La méthode au cathéchol peut être pratiquée selon deux techniques:

La technique de Vischer (113) consiste à mélanger 10 parties de tampon acétate 0,2 M pH4 avec 2 parties d'une solution aqueuse au catéchol (pyrocatéchine) à 2 pour 100 et 1 partie de $H_2O_2$ au 1/100. On recouvre la surface du milieu de culture avec ce mélange et on constate que les colonies de bacilles deviennent presque noires au bout de 24 heures, le test est alors positif, mais parfois cette coloration ne se produit pas : le test est alors négatif.

La technique de Bogen (8) consiste à mélanger du catéchol à 2 pour 100, du peroxyde d'hydrogène à 1 pour 100 et du Tween 80 à 1,25 pour 100, à parties égales; on dépose le mélange à la surface des tubes de Jensen. La lecture se fait après 45 minutes de contact.

Résultats : les bacilles tuberculeux humain et bovin sensibles à l'isoniazide donnent un test positif, le test est négatif lorsqu'ils sont résistants; il est négatif aussi pour la grande majorité des mycobactéries atypiques.

Niacin test de Konno (66) : production d'acide nicotinique. C'est la technique indirecte après extraction de l'acide nicotinique qui est la plus souvent employée : (on peut utiliser le tube témoin du test au TCH). On pratique l'extraction de l'acide nicotinique en déposant 1 ml d'eau distillée dans le tube de culture qui est incliné de façon à ce que le liquide baigne toutes les colonies pendant 20 minutes. L'eau est ensuite récupérée dans un tube à hémolyse. Réaction colorée : une goutte d'aniline pure est déposée dans l'eau d'extraction à l'aide d'une pipette Pasteur effilée. Agiter. Doubler le volume avec une solution de bromure de cyanogène à 10 pour 100. Agiter. Lire après 15 minutes (travailler sous hotte de préférence). Si une teinte jaune apparaît, la réaction est positive, selon l'intensité +, ++, +++.

Les souches de bacille tuberculeux humain sont niacine +, les souches de bacille tuberculeux bovin et les souches atypiques sont niacine -.

"Si ce test est avec ses nombreuses variantes appliqué dans la plupart des laboratoires du monde, c'est parce qu'il réunit de nombreux avantages qui résident :

- dans la simplicité de son exécution technique
- dans le fait que son exécution demande peu de temps
- dans la rareté des exceptions.

Meissner indique une proportion de 1 à 2 % d'exceptions, c'est-à-dire de souches humaines qui donnent des résultats négatifs et de souches bovines qui donnent des résultats positifs." (Bönicke, 12).

Réduction des nitrates (12, 9)

Technique : des suspensions de souches cultivées sur milieu de Löwenstein Jensen sont diluées dans une solution m/15 de tampon phosphatique à pH 7,0 de telle sorte qu'un ml de solution tampon renferme 10 mg de bactéries (poids humide). A 1 ml de suspension on ajoute 1 ml de solution de $NaNO_3$ (solution 0,02 molaire dans une solution m/15 de tampon phosphatique à pH 7,0). On mélange le tout et après 2 à 4 heures d'incubation à 37° on ajoute dans chaque tube un goutte d'acide chlorhydrique concentré, deux gouttes d'une solution de sulfanilamide à 0,2 pour 100, deux gouttes de chlorhydrate de N-α-naphtyl-diethyl-propylènediamine (Prolabo) à 0,1 pour 100. La lecture se fait au bout de cinq minutes. Lorsque la souche étudiée a formé du nitrite à partir du nitrate, on voit apparaître une coloration rouge violette plus ou moins intense selon l'importance de la réduction du nitrate. Dans le cas contraire, le mélange reste incolore.

Résultats : toutes les souches de Mycobacterium tuberculosis du type humain sont positives, tandis que les souches bovines sont en règle générale négatives. Parmi les mycobactéries atypiques, seules M. Kansasii et les espèces à prolifération rapide (M. Smegmatis, M. phlei, M. fortuitum et M. Thamnopheos) donnent des résultats positifs, les autres espèces donnent des réactions négatives.

Résistance au TCH (Hydrazide de l'acide thiophène-carboxylique) (11, 105) se mesure par culture sur tube de Löwenstein Jensen imprégné en surface à raison de 5 µg de TCH par cm2 et séché complètement par un séjour de 24 h à l'étuve. Si un ensemencement riche donne après 3 semaines d'étuve une culture abondante, analogue à celle du tube témoin, la souche est dite TCH (+). Si la croissance est pauvre ou nulle comparativement au témoin, la

souche est TCH(-). Les souches humaines et atypiques sont TCH(+), les souches bovines TCH(-). La résistance à l'INH, croisée avec celle du TCH, entraîne la nullité du test. (Une souche sensible à l'INH peut être sensible ou résistante au TCH, une souche résistante à l'INH est toujours résistante au TCH).

Méthode des amides de Bönicke (12)

"Les acylamidases sont des enzymes qui catalysent la désamidation des amides carboniques aromatiques ou aliphatiques. L'ammoniaque libérée à cette occasion peut être mise en évidence à l'aide de méthodes très simples. Nous proposons de recourir à la méthode du phénol hypochlorite de Russel."

Ainsi il est possible de faire la distinction entre les différentes espèces de mycobactéries par l'utilisation de 10 amides carboniques différentes, à savoir : l'acétamide, la benzamide, l'urée, l'isonicotinamide, la nicotinamide, la pyrazinamide, la salicylamide, l'allantoïne, la succinamide et la malonamide.

Technique (12) :

a) Préparation des suspensions bactériennes : les souches bactériennes cultivées sur milieu de Löwenstein-Jensen sont prélevées à l'aide d'une oese stérile, pesées, homogénéisées, puis lavées 2 fois à l'aide de soluté physiologique salé stérile, centrifugées (3 000 tours/mn) afin d'éliminer l'ammoniaque éventuellement fixée aux bactéries. Le culot est remis en suspension dans une solution m/15 de tampon phosphatique à pH 7,2. La quantité de solution tampon est choisie de telle sorte que la concentration des bactéries soit de 10 mg (en "poids humide") par ml de solution tampon.

b) Préparation des solutions de substratum : les 10 amides sont dissoutes dans l'eau distillée à une concentration 0,00164 molaire, puis les solutions sont chauffées à 100° pendant une 1/2 heure.

c) On remplace chaque fois une partie du substratum par un volume équivalent de suspension bactérienne; le tout est alors bien mélangé, puis placé dans une étuve à 37°. Au bout de différents temps de réaction, on prélève des échantillons et l'on procède à la mise en évidence de l'ammoniaque.

d) Mise en évidence de l'ammoniaque : à 1 ml de mélange de bactéries et d'amides on ajoute 0,1 ml de solution de $MnSO_4$, 1 ml de réactif au phénol et 0,5 ml de solution d'hypochlorite, on mélange bien le tout, puis on chauffe durant 15 à 20 minutes à 100°. Si le mélange de bactéries et d'amide renferme de l'ammoniaque, on voit apparaître une coloration bleue. L'intensité de cette coloration, qui dépend de la concentration d'ammoniaque, peut être déterminée au colorimètre. Cette méthode convient donc également aux dosages quantitatifs de l'ammoniaque.

Les résultats seront vus lors de l'étude de chaque groupe.

Test au rouge neutre (test cytochimique) (35)

Technique : environ 25 mg (poids humide) de culture sont lavés avec 8 à 10 cm3 d'eau salée physiologique dans des tubes à centrifuger de 12 cm3. Le culot est resuspendu dans 8 cm3 de méthanol à 50 %, maintenu une heure à 37°, recentrifugé puis relavé une deuxième fois de la même manière avec du méthanol à 50 %. Le culot obtenu est alors resuspendu dans 5 cm3 de tampon véronal. On ajoute 1 cm3 de solution de rouge neutre à 0,01 % fraîchement préparée et après une heure à l'étuve à 37°, on lit les résultats. A cet effet on centrifuge à nouveau les bacilles et on observe leur couleur.

Résultats : une coloration rouge témoigne d'une réaction positive, une coloration jaune d'une réaction négative. Les bacilles tuberculeux humains et bovins donnent une réaction positive en règle générale. Les mycobactéries atypiques donnent parfois des réactions négatives, parfois des réactions positives (96).

Enfin nous ne ferons que citer l'activité lipasique (1) : faible pour le bacille de Koch et les mycobactéries atypiques du groupe III, est très forte pour M. Kansasii et M. phlei (10 fois plus que pour le bacille de Koch) et variable pour les autres mycobactéries.

Il existe d'autres tests mais qui sont moins couramment employés et que nous n' nvisagerons pas ici.

4) Titrage de la sensibilité aux antibiotiques

Comme pour le bacille de Koch, il est effectué essentiellement selon deux méthodes sur milieux solides :

- imprégnation du milieu par addition de l'antibiotique en surface et après coagulation (méthode de Coletsos)
- méthode des proportions (incorporation de l'antibiotique avant coagulation du milieu).

Nous ne détaillerons pas ici ces méthodes. Quant aux résultats, nous les verrons lors de l'étude de chaque groupe. En effet, si la résistance aux antibacillaires est plus élevée pour les mycobactéries atypiques que pour le bacille de Koch, les résultats sont variables selon les groupes, les espèces et même les souches.

5) Pouvoir pathogène expérimental

Chez le cobaye, une dose massive de mycobactérie atypique (1 mg)

inoculée par voie sous-cutanée ne provoque pas de lésions "tuberculeuses" progressives comme la plupart des bacilles tuberculeux (à l'exception de certains bacilles tuberculeux isoniazido résistants). Cette absence de pathogénicité pour le cobaye par voie sous-cutanée est un caractère important commun à toutes les mycobactéries atypiques. Par voie intraveineuse (104) de très doses de M. Kansasii entraînent la mort de l'animal. (1 million/ml). D'autres voies, intramédiastinale, intratrachéale, intrapéritonéale peuvent être utilisées.

Chez la souris, l'inoculation intraveineuse de 1 mg de bacilles atypiques provoque des lésions qui pourraient permettre l'identification de la mycobactérie (Mme Grumbach - 22), grâce à leur différence de gravité et de localisation. La souris est donc l'animal de choix pour l'étude du pouvoir pathogène expérimental des mycobactéries atypiques.

Le lapin inoculé par voie veineuse (1 mg) n'est sensible qu'à quelques souches (M. Avium parfois, en particulier).

La poule inoculée par voie intraveineuse elle aussi (1 mg), est sensible essentiellement à M. Avium et à certaines espèces du groupe III.

Chez le hamster on utilise essentiellement la voie intrapéritonéale.

Nous verrons les différents résultats obtenus avec chaque espèce lors de l'étude des propriétés de chaque groupe.

B - CLASSIFICATION

Si la classification de Runyon distinguant 4 groupes de mycobactéries atypiques (photochromogènes, scotochromogènes, non chromogènes et à croissance rapide) selon les caractères de pigmentation ou les délais de croissance, est la plus souvent utilisée, elle est contestée par certains auteurs.

Ainsi Gernez-Rieux et coll. (45) préfèrent un classement en espèces bien déterminées; ils estiment en effet que les différentes variétés de mycobactéries atypiques sont suffisamment bien précisées pour cela.

Collins (21) propose en 1962 une classification en 5 groupes (A, B, C, D et non classés) basée sur différents tests : thiosemicarbazone, culture sur "milieu synthétique N", culture à 20° et à 44°, test à l'Aryl sulfatase.

Marks et Trollope (78) en 1960 proposent une classification en 3 groupes, d'ailleurs inspirée de celle de Runyon :

I photochromogènes

II scotochromogènes

III non chromogènes, subdivisé en

A et B : non chromogènes pathogènes

C : saprophytes.

D'ailleurs Runyon lui-même en 1965 (99) y a apporté quelques modifications, et en particulier la pigmentation n'est plus une caractéristique formelle des 3 premiers groupes :

Le Groupe I : bacilles acido résistants habituellement photochromogènes, souvent longs et larges, dont les colonies sont fréquemment lisses; ils provoquent chez la souris par voie intraveineuse ou intrapéritonéale des lésions

au niveau des poumons et des autres organes.

Le Groupe II : bacilles acido résistants le plus souvent scotochromogènes dont les colonies sont habituellement lisses mais parfois plus ou moins rugueuses. Contaminants hydriques fréquents, ils sont parfois agents d'adénite chez l'enfant, et ont rarement été isolés de lésions pulmonaires chez l'homme.

Le Groupe III : bacilles acido résistants habituellement non pigmentés ayant une croissance identique à Mycobacterium Tuberculosis à 37°, poussant le plus souvent très lentement à 25° et pas à 45°. Leurs colonies sont souvent lisses.

Le Groupe IV à croissance rapide comprend des bacilles acido-résistants qui, à partir d'un faible inoculum, poussent à la température du laboratoire (25°) en moins d'une semaine, habituellement non pigmentés.

C - Nous allons maintenant étudier LES DIFFERENTS CARACTERES DE CHACUN DE CES QUATRE GROUPES.

Le groupe I de Runyon peut être identifié à "Yellow Bacillus" de Buhler et Pollak, Mycobacterium Luciflavum de Middlebrook, Mycobacterium Kansasii d'Hauduroy.

Morphologie : les bacilles acido résistants de ce groupe sont souvent longs et larges, irrégulièrement colorés avec la méthode de Ziehl-Nielsen, ce qui leur donne un aspect zébré (147-38)

Caractères culturaux : ils poussent assez lentement, en général à 15 à 30 jours, plus rapidement à 37° (15 jours) qu'à la température du laboratoire (1 mois). Ils ne poussent pas à 45°.

Les colonies sont plus souvent lisses que rugueuses.

Leur pigmentation est bien particulière : dans la grande majorité des cas, elles sont photochromogènes. Mais on en a observé des variétés non pigmentées et même des variétés scotochromogènes. Tacquet et coll. ( 107) ont observé 2 souches scotochromogènes sur 170 souches de Mycobacterium Kansasii , c'est pourquoi ces auteurs ont proposé de distinguer ces différentes variétés sous les appellations suivantes :

Mycobacterium Kansasii variété luciflavum (photochromogène)

Mycobacterium Kansasii variété album (non pigmenté)

Mycobacterium Kansasii variété aurantiacum (scotochromogène).

Cette dernière variété pourrait être confondue avec les mycobactéries scotochromogènes du groupe II. Mais les auteurs (107) soulignent 3 différences fondamentales entre ces deux espèces : le spectre amidasique, l'activité lipasique, le pouvoir pathogène pour la souris albinos. Pour certains (96), il y a souvent formation de "cordes" en milieu de Youmans.

Caractères biochimiques

Catalase : le plus souvent ++, mais parfois faible.

Peroxydase : (-) par la méthode au catéchol

(+) par la méthode à la benzidine.

Activité lipasique +++ (10 fois plus intense que celle du Bacille de Koch comme le signalent Andrejew et coll. (1). L'activité des estérases simples est relativement forte,sauf exception.

Niacin test de Konno (-)

Réduction des nitrates (+) (analogue à celle du bacille de Koch).

Activité uréasique moyenne

Enfin le spectre amidasique est caractéristique de M. Kansasii (12) : seules urée et nicotinamide sont désamidées.

Sensibilité aux antibiotiques

S'il est bien établi que les mycobactéries atypiques sont plus résistantes que le bacille de Koch aux antibiotiques antituberculeux, cette résistance est variable d'une souche à l'autre, aussi bien pour M. Kansasii que pour les autres espèces. Nous allons donc donner quelques exemples sans pouvoir généraliser.

- Jenkins (60) sur 70 souches étudiées trouve

pour la streptomycine (10 µg/ml)

19 souches sensibles

49 souches partiellement résistantes

12 souches résistantes

pour le PAS (10 µg/ml)

11 souches sensibles

63 partiellement résistantes

6 résistantes.

pour l'isoniazide (1 µg/ml)

41 sensibles

31 partiellement résistantes

8 résistantes.

- Sur 10 souches (47) 7 sont inhibées par la cydosérine avec des concentrations allant de 5 à 10 µg/ml.

- Pour Runyon (96) la plupart des souches photochromogènes sont partiellement résistantes à la streptomycine, le PAS, l'INH, la viomycine, la kanamycine... La plupart sont sensibles à la cyclosérine, la gantrisine.

- Pour Mme Grumbach (22), toutes les souches étudiées sont résis-

tantes in vitro à l'INH, et sensibles au TBI et au 1314.

- Pour Nassau (81), sur 18 souches photochromogènes
  toutes sauf une sont sensibles à la streptomycine
  toutes sauf quatre résistantes au PAS
  toutes résistantes de 1 à 5 µg d'INH.

On voit combien les chiffres diffèrent selon les études; le seul antibiotique pour lequel les résultats sont à peu près concordants est la cyclosérine à laquelle la majorité des souches sembleraient être sensibles.

Pouvoir pathogène expérimental

Chez le cobave, (ceci avec toutes les mycobactéries atypiques), l'inoculation par voie sous cutanée ne provoque pas de lésion "tuberculeuse" progressive, tout au plus un abcès au point d'inoculation; l'intradermoréaction est négative.

Par voie intraveineuse les réactions sont variables selon la quantité de l'inoculum (Tacquet - 104) : avec des quantités de bactéries atteignant ou dépassant le million/ml, les lésions sont considérables : pulmonaires, hépatiques et spléniques, entraînant le plus souvent la mort; avec 50 000 à 500 000 bactéries par ml, on obtient un amaigrissement suivi d'une reprise de poids au 75ème jour, une atteinte hépatique et splénique régressive; avec 30 000 germes on n'obtient jamais de lésion. Cette dose constitue une dose seuil.

D'autres voies peuvent être utilisées : intrapéritonéale; intramédiastinale et dans ce cas il ne faudra tenir compte que des lésions sous diaphragmatiques (80); intratrachéale, c'est par cette voie et en y associant des poussières de quartz que Tacquet a pu déclencher une lésion mortelle.

Tacquet (104) a réalisé d'importantes expériences sur l'influence de l'empoussiérage sur l'infection du cobaye par mycobacterium Kansasii. Ces études ont porté sur 500 cobayes et ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- l'empoussiérage aggrave constamment les lésions dues aux mycobactéries atypiques;

- la présence de poussières joue un rôle révélateur et suffit à donner un pouvoir pathogène local à une faible quantité de mycobactéries qui, à elle seule, ne provoquerait pas de lésions;

- l'infection faite avant l'empoussiérage provoque des lésions moins importantes que l'infection réalisée après empoussiérage;

- les germes réisolés des animaux porteurs de lésions viscérales graves et réinoculés à des animaux neufs ne montrent pas de modification de leur virulence.

Chez la souris, les lésions provoquées par le Mycobacterium Kansasii sont bien particulières. Sur les 11 souches étudiées par Mme Grumbach (22) toutes sont virulentes pour la souris à des degrés variés, provoquant la mort en 18 à 80 jours pour les plus virulentes, en 150 à 180 pour les moins virulentes. Les lésions retrouvées sont une granulie pulmonaire et des abcès miliaires au niveau des reins, les lésions pulmonaires apparaissant toujours avant les lésions rénales. Le foie et la rate sont intègres histologiquement et très pauvres en bacilles.

Chez le hamster par voie intrapéritonéale, M. Kansasii provoque des lésions viscérales diffuses d'évolution progressive et mortelle (46).

Mycobacterium Kansasii enfin n'est pathogène ni pour le lapin, ni pour la poule.

Le Groupe II de Runyon est moins homogène. C'est dans ce groupe que se rangent

- "orange bacillus" de Buhler et Pollak
- Mycobacterium scrofulaceum de Prissick et Masson (93)
- Mycobacterium aquae, nom donné en 1927 par Galli Valerio à des souches scotochromogènes isolées dans l'eau de distribution,
- auxquels il paraît logique d'ajouter Mycobacterium Xenopei.

Nous allons étudier successivement Mycobacterium aquae et Mycobacterium Xenopei.

A) Mycobacterium aquae. Ils semblent être les contaminants habituels d'origine hydrique. On les rencontre aussi chez l'homme, souvent saprophytes, mais parfois pathogènes. D'après les études enzymatiques récentes, il semble en exister au moins 3 groupes (I, II et III de Gernez-Rieux et Tacquet)(46).

- Aucune morphologie particulière n'a été décrite pour ces mycobactéries.

- Caractères culturaux : elles se développent le mieux à 37°; par contre leur prolifération est lente à la température ambiante, nulle à 45°. Le plus souvent eugoniques, mais parfois dysgoniques surtout dans les cultures primaires, les colonies sont en général lisses, très rarement rugueuses.

En milieu de Dubos et Youmans, leur culture est homogène. On note la formation de rares "cordes" en milieu de Youmans.

La pigmentation des colonies est le plus souvent très caractéristique : jaune ou jaune orangé à l'obscurité elles deviennent rouge orangé à la lumière.

- Caractères biochimiques

Catalase ++ le plus souvent, parfois faible.

Peroxydase : - au catéchol (-)

- à la benzidine (+)

Activité lipasique très faible ou très forte selon les souches comme le soulignent Andrejew et coll. (1)

Niacin test de Konno négatif

Réduction des nitrates souvent négative : sur les 40 souches étudiées par Boisvert (9), 30 sont négatives.

L'activité uréasique est variable : certaines souches sont uréase + (il s'agit du sous groupe IIa de Bönicke); d'autres sont uréase - (sous groupe IIb du même auteur).

Bönicke propose d'appeler Mycobacterium aquae les souches scotochromogènes uréase(-) et Mycobacterium aquae variété ureolyticum les souches scotochromogènes uréase (+)

Aucune autre amide n'est désamidée (12)

- Sensibilité aux antibiotiques : il est admis que Mycobacterium aquae est en général plus résistant aux antibacillaires que Mycobacterium Kansasii (46). Pour Carruthers (17) toutes les souches sont sensibles à la cyclosérine et la viomycine, et pratiquement toujours résistantes à l'isoniazide.

Les 6 souches étudiées par Mme Grumbach (22) sont résistantes à l'isoniazide et ont une sensibilité très variable à TBI et 1314.

- Pouvoir pathogène expérimental

Les variétés du groupe aquae sont en général dépourvues de pathogénicité aussi bien pour le cobaye que la souris ou le hamster.

Sur les 6 souches de Mme Grumbach (22), toutes sont avirulentes pour la souris sauf une (sap. 1500).

Sur les 9 souches de Hardy (51) aucune n'est pathogène pour la souris.

B) Mycobacterium Xenopei a été isolé en 1959 par Schwabacher des lésions cutanées d'un crapaud (Xenopeus Laevis) en Afrique du Sud. Il est identique à "Mycobacterium Littorale" de Marks et Richards. En 1965, Marks et Schwabacher (77) ont publié une étude de 50 souches de Mycobacteriup Xenopei dont 20 provenant d'affections pulmonaires ont une signification clinique certaine.

Boisvert en 1965 (10) a fait une étude bactériologique complète de 23 souches isolées en 5 ans à partir d'expectoration et de tubages; 13 de ces souches ont une signification clinique très incertaine et 10 sont en rapport avec une affection pulmonaire, type tuberculose. Nous reproduisons ici cette analyse.

- Morphologie : bacilles acido alcoolo résistants fins à très fins, paraissant roses, longs (4-5µ) à très longs (7-10 µ) Cet aspect sans être spécifique attire tout d'abord l'attention.

- Caractères culturaux : sur milieu de Jensen, les colonies apparaissent en général au 30ème jour à 37°, au 48ème jour à 30°, au 20ème à 43°. Par contre à la température du laboratoire (20-22°) même avec un ensemencement massif, la culture ne se manifeste pas au bout de 7 mois. Au 45ème jour à 37°, les colonies sont petites, régulières, hémisphériques, plus ou moins lisses.

La pigmentation varie du jaune pâle au jaune orangé aussi bien à la lumière qu'à l'obscurité.

En milieu de Dubos au tween 80, culture homogène ou finement granuleuse.

En milieu de Youmans, culture homogène ou à petits granules dans un liquide clair. Pas de "cordes". En milieu de Youmans gélosé selon la méthode de Lebek, Mycobacterium Xenopei se développe relativement en profondeur, un peu plus près de la surface que Mycobacterium Bovis.

- Caractères biochimiques : l'activité catalasique est moyenne et se conserve assez bien à 70°.

Réaction peroxydasique par la méthode à la pyrocatéchine est négative, on observe cependant quelques réactions positives ou douteuses.

Niacin test de Kouno négatif.

Réaction de Tison au citrate de fer ammoniacal, négative.

- Sensibilité aux antibiotiques

- Résistance constante à l'isoniazide mais à des taux faibles
- sensibilité normale à la streptomycine 12 fois, résistance faible 2 fois
- les 14 souches étudiées sont sensibles à l'éthionamide, à la cyclosérine, à la kanamycine.
- 13 sur 14 sont sensibles à la viomycine.
- 4 sur 5 à la capreomycine, et
- 2 sur 5 à l'éthambutol.
- les 14 souches sont nettement résistantes au PAS et au Tbi.

- Pouvoir pathogène expérimental

L'inoculation au cobaye par voie sous cutanée ne provoque pas de lésion progressive mortelle, par voie intramédiastinale provoque des lésions ganglionnaires.

Le lapin paraît insensible.

Deux souches donnent des granulations pulmonaires au 4ème mois chez la souris.

Chez 11 poules inoculées avec 9 souches à la dose de 1 mg par voie intraveineuse, la mort survient pour 8 avant 3 mois. L'étude anatomo-pathologique de 2 cas montre qu'il s'agit d'une tuberculose miliaire hépato-splénique.

L'étude du groupe II telle que nous l'avons vue, n'est cependant pas admise par tous.

Runyon (147) ne fait pas mention de Mycobacterium Xenopei, tout au plus cite-t-il des mycobactéries scotochromogènes pathogènes pour l'homme, poussant à 20° et pas à 45° et qui sont peu pigmentées.

Marks et Richards rangent cette espèce dans le groupe III, non chromogène, de leur classification personnelle.

Manten dans le groupe III de Runyon.

Cependant Boisvert et Névot (10) pensent qu'il s'agit d'une mycobactérie "scotochromogène" bien que la pigmentation soit faible, car celle-ci se manifeste à l'obscurité.

Mycobacterium Xenopei se rapprocherait de Mycobacterium aquae III de Gernez-Rieux et Tacquet qui possède le même antibiogramme. Il s'en différencie nettement par ailleurs par la morphologie des bacilles, par le caractère eugonique, rugueux des colonies fortement pigmentées de M. aquae III qui cultive aisément à 22°, mal ou pas du tout à 43°.

Le groupe III de Runyon

Le bacille type Battey duquel on a rapproché Mycobacterium Avium en sont les 2 espèces principales. Pour Runyon (99) "bacille Battey" désigne les souches du groupe III pathogènes pour l'homme, non virulentes pour les oiseaux; et "Mycobacterium Avium" désigne les souches qui sont ou ont été capables de produire des lésions importantes chez les oiseaux.

En 1962 Bönicke (12) propose d'y ajouter
Mycobacterium ulcerans (M. cutis) agent d'affections cutanées
Mycobacterium suis (Baumann et coll. 1955) agent de la lymphadénite caséeuse du mésentère chez le porc.

- Morphologie : ces bacilles acido alcoolo résistants sont souvent courts, parfois coccoïdes, mais parfois longs, renflés en massue.

- Caractères culturaux : ils poussent en 2 à 3 semaines à 37°, mais ils poussent aussi à la température du laboratoire (73). Les colonies sont souvent lisses, grasses, arrondies, on peut cependant observer des variantes rugueuses. Habituellement non pigmentées, elles peuvent être pigmentées en jaune et Lewis (73) distingue ainsi 2 sous groupes :

III A pour les souches non pigmentées

III B pour les souches pigmentées

(ces deux sous groupes différeraient par deux autres caractères : III A seul serait pathogène pour la souris, III B serait plus sensible aux antibacillaires)
La culture est homogène en milieu de Dubos et Youmans. Il n'y a pas formation de "cordes" en milieu de Youmans.

- Caractères biochimiques

Grande activité catalasique (73), Runyon (96) sur 131 souches étudiées ne trouve une activité faible que pour 18 d'entre elles.

Réaction peroxydasique :

- négative par la méthode au catéchol
- positive par la méthode à la benzidine

Activité lipasique très faible (1)

Niacin test de Konno négatif.

Réduction des nitrates souvent négative, Boisvert (9), sur 26 souches en trouve 11 négatives, 3 douteuses, 5 moyennes, 7 fortement positives.

- Sensibilité aux antibacillaires

Lewis (73) souligne que les mycobactéries du groupe III sont résistantes à la plupart des antibacillaires avant traitement, et en particulier à l'isoniazide, au PAS, à l'éthionamide et la pyrazinamide.

Genez-Rieux et coll. (46) signalent que quelques souches peuvent être sensibles, mais partiellement seulement à streptomycine, viomycine, cycloserine, éthionamide.

Mme Grumbach (22) trouve, sur les 2 souches étudiées, l'une sensible et l'autre résistante à l'isoniazide, TBI, éthionamide.

- Pouvoir pathogène expérimental

Les mycobactéries du groupe III comme celles des autres groupes ne sont pas pathogènes pour le cobaye par inoculation sous cutanée.

Si le bacille type Battey n'est pratiquement pas virulent pour les animaux de laboratoire sauf parfois pour la souris, par contre Mycobacterium

Avium est pathogène pour la poule surtout, chez laquelle il déclenche une tuberculose généralisée de type granulique après inoculation intraveineuse, de même pour la souris, le lapin et le hamster pour lesquels il est parfois pathogène.

Mme Grumbach (22) a étudié 2 souches de mycobactéries du groupe III, les deux ont provoqué la mort de la souris inoculée en 8 à 16 mois avec peu ou pas de lésions inflammatoires du poumon, pas de réaction nodulaire, pas de lésion rénale pour l'une, mais d'importantes lésions caséeuses tardives pour l'autre. Par contre, les lésions nodulaires du foie et de la rate sont très nombreuses dès le quatrième mois et persistent dans ces organes.

Pour Bönicke (12) enfin, la virulence pour la poule et le lapin des souches du groupe III n'est pas uniforme. Mycobacterium suis n'est pas virulent pour la poule, le lapin, le cobaye.

Bien à part dans ce groupe III est Mycobacterium Ulcerans (M. cutis) découvert par Mac Callum et coll. en 1948. Son pouvoir pathogène est bien déterminé : il provoque en effet des lésions cutanées qui peuvent être très étendues, et aboutir parfois à un délabrement complet du tissu cutané. C'est un bacille très acido alcoolo résistant. In vitro il pousse lentement; au bout de plusieurs semaines à 32° (99) apparaissent de petites colonies non pigmentées.

En milieu de Youmans la culture est granuleuse. En milieu de Dubos, elle est homogène.

La réaction catalasique est positive.

Surtout le niacin test est positif comme le souligne Runyon (96)

Il résiste à l'isoniazide et au TCH.

Son pouvoir pathogène expérimental est bien particulier : si le cobaye est totalement insensible, l'inoculation par voie intrapéritonéale au rat et à la souris provoque une ascite, des ulcérations scrotales, et une épididymite après des temps très longs pouvant atteindre plusieurs mois.

Le groupe IV de Runyon est un groupe très hétérogène, comprenant de nombreuses espèces; très discuté, il sera certainement démembré ultérieurement.

Les deux espèces principales de ce groupe, les seules qui ont pu parfois être isolées de produits pathologiques humains sont Mycobacterium fortuitum (ou M. minetti) et Mycobacterium Balnei (ou M. marinum).

Mycobacterium fortuitum a été isolé de l'expectoration de malades atteints d'affection pulmonaire, mais les cas en sont très rares. C'est un bacille acido alcoolo résistant dont les colonies non chromogènes sont eugoniques, lisses.

Mycobactérium Balnei, découvert initialement chez le poisson, est connu maintenant comme l'agent d'infections cutanées contractées en piscine (99). C'est souvent un petit bacille acido alcoolo résistant qui donne en 3 à 4 jours à 20° ou à 37° selon les milieux, de petites colonies pigmentées, photochromogènes, lisses. En milieu de Dubos et de Youmans la culture est granuleuse.

A côté de ces deux espèces principales, de nombreuses autres espèces ont été rattachées à ce groupe. Elles sont en général saprophytes :

Mycobacterium phlei (bacille de Moeller)

Mycobacterium sm gmatis (M. Laticola)

Mycobacterium Thamnopheos d'Arouson

Mycobacterium Vaccae de Juhasz et Bönicke

Mycobacterium chelonei de Friedmann

enfin en 1965 Bönicke (13) a identifié une nouvelle espèce : Mycobacterium borstelense.

- Caractères biochimiques des mycobactéries du groupe IV

- activité catalasique en général très positive
- réaction peroxydasique négative par la méthode au catéchol, positive par la méthode à la benzidine
- activité lipasique (1) variable : faible à peu près égale à celle du bacille de Koch pour M. smegmatis et M. fortuitum, forte pour M. phlei (comparable à celle de M. Kansasii).
- Niacin test de Konno négatif.
- Réduction des nitrates en général positive :
  . positive en effet pour toutes les souches étudiées par Bönicke (12)
  . positive pour toutes les souches étudiées par Boisvert (9).

- Activité uréasique souvent moyenne, comparable à celle du bacille de Koch.

Récemment Bönicke (12) a proposé une différenciation de ces différentes espèces par la méthode des amides :

M. smegmatis desamide : benzamide, urée, isoniazide, nicotinamide, pyrazinamide, succinamide.

M. phlei: urée, nicotinamide, pyrazinamide

M. fortuitum: acétamide surtout, urée, allantoïne

M. thamnopheos: pyrazinamide, allantoïne urée, (pour une seule souche étudiée).

- La résistance aux antibacillaires de ces mycobactéries est très importante le plus souvent, beaucoup plus élevée que celle des autres groupes ; en particulier résistance à streptomycine, PAS, isoniazide, viomycine et cyclosérine, pour toutes les souches (96).

- Pouvoir pathogène expérimental

Mycobacterium Balnei provoque chez le cobaye et le lapin des lésions non mortelles, souvent localisées au scrotum. Chez la souris inoculée par voie veineuse, les 4 souches étudiées par Mme Grumbach (22) ont provoqué en 20 à 30 jours des lésions nécrotiques et purulentes, cutanées et ostéo-articulaires très riches en bacilles, localisées à la queue et aux pattes, qui persistent sans altérer l'état général et qui ne s'accompagnent d'aucune lésion viscérale. Ces lésions très particulières permettent aisément une identification de Mycobacterium Balnei.

Le pouvoir pathogène expérimental de M. fortuitum est très faible, cependant de fortes doses (1 mg) inoculées par voie intraveineuse à la souris provoquent la mort par toxi-infection.

Le pouvoir pathogène de M. smegmatis et de M. Phlei est nul.

Dans cet exposé sur les caractères bactériologiques des mycobactéries atypiques nous n'avons pas envisagé des méthodes d'identification encore peu développées.

- Ainsi l'agglutination est un critère taxonomique valable pour Runyon (99), lorsque des suspensions stables peuvent être préparées. Sa plus grande utilité actuelle semble être, pour l'auteur, la distinction entre

M. Balnei et M. Kansasii et les subdivisions des différentes espèces du groupe III.

- Ainsi l'étude antigénique des mycobactéries, et les essais d'identification par les phages qui sont encore du domaine de la recherche :

- par la technique de précipitation par double diffusion en gélose, Parlett et Youmans en 1958 (87) ont pu montrer que les mycobactéries atypiques n'ont pas une structure antigénique identique : en effet elles sont présentes dans 5 des 8 groupes antigéniques de mycobactéries identifiés par les auteurs.

- Grâce à l'immunoélectrophorèse, G. Penso en 1959 (88) a montré que le nombre des antigènes (4 à 10) et leur mobilité électrophorétique sont constants pour chaque espèce et que ces caractères sont les mêmes, que la souche soit sensible ou résistante aux antibacillaires.

o
o o

## III - OBSERVATION

L'observation que nous rapportons est celle d'un homme né en 1903, travaillant depuis de nombreuses années comme scieur de bois, buvant en moyenne 1 litre et demi de vin et fumant 10 cigarettes par jour. Il a depuis plusieurs années une toux chronique assez minime, sans expectoration pathologique ni dyspnée associées. Une radiographie thoracique de contrôle en 1957 montrait un certain degré d'hyperclarté diffuse de la partie supérieure des 2 champs pulmonaires.

Son seul antécédent pathologique notable est une pneumopathie aiguë de la base gauche survenue en novembre 1960. Un traitement antibiotique (Pénicilline et Tetracycline pendant 3 semaines) avait permis la disparition du syndrome infectieux en quelques jours. Mais la normalisation radiologique complète avait demandé 3 mois. Des recherches multiples de bacille de Koch dans l'expectoration étaient restées vaines, et l'aspect bronchoscopique était normal. En mars 64 la radiographie thoracique était superposable à celle de 1957.

Au mois d'octobre 1964, un fléchissement de l'état général avec fatigue et amaigrissement discret, des sueurs nocturnes, une certaine majoration de la toux chronique et une discrète dyspnée à la marche font vérifier l'image radiologique du thorax, découvrir une opacité apicale droite et décider l'hospitalisation à l'hôpital Cochin dans le service du Professeur BROUET le 31 octobre 1964.

Le malade est alors apyrétique, a une expectoration "mousseuse" abondante, mais ni purulente ni hémorragique. On note des râles bronchiques à droite, une hépatomégalie modérée, une prostate augmentée de volume de façon banale. Toutes les aires ganglionnaires périphériques sont libres et il n'y a aucune lésion cutanée.

Sur la radiographie thoracique standard de face, existe une opacité non homogène, dense, occupant toute la partie sus et rétroclaviculaire du champ pulmonaire droit. Cette opacité est visible sur toutes les tomographies faites du 5ème au 13ème centimètre , mais principalement sur les clichés faits aux 7ème et 9ème centimètre . Sur ce dernier, elle apparaît arrondie, de 5 centimètres de diamètre environ, bien limitée par un contour très opaque et épais, entourant plusieurs petites images claires, arrondies, qui donnent un aspect aréolaire à l'ensemble. Elle est reliée en haut et en dehors à la paroi, et en bas au hile, par une image linéaire. Il n'existe autour d'elle aucune opacité nodulaire. Une telle image, a priori, n'évoquerait guère une "tuberculose" mais plutôt un cancer ou un aspergillome.

La cutiréaction tuberculinique pratiquée le 6 novembre avec une tuberculine standard est positive, mais l'on n'a aucune notion de cuti antérieure, pas plus que de la date d'une éventuelle primo-infection tuberculeuse.

- La numération formule sanguine est normale (4 060 000 globules rouges, 7 600 globules blancs)
- la vitesse de sédimentation globulaire est normale elle aussi (5 mm à la 1ère heure, 12 à la 2ème).
- la recherche de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct dans l'expectoration avant et après bronchoscopie (3, 5 et 12 novembre) et dans

le liquide de tubage gastrique (23, 24 et 25 novembre) est négative.

L'aspect bronchoscopique est normal à 2 reprises :

- le 9-11-64 (Dr Liot) "l'ensemble de la trachée, des bronches droites et gauches ne présente aucune anomalie notable.

- le 7-12-64 (Dr J.M. Lemoine) "trachée et bronche droite normales y compris la division sous segmentaire de la branche apicale du lobe supérieur droit."

L'examen microscopique des produits d'aspiration faite en direction de la branche apicale supérieure droite ne révèle que des "cellules épithéliales bronchiques, cellules alvéolaires macrophagiques et leucocytes altérés. Pas d'éléments atypiques dans les limites des sections étudiées" (Dr J. Andrée).

Pendant le mois de novembre 1964 sous l'effet d'un traitement antibiotique (Pénicilline 5 millions par jour, remplacée au bout de 10 jours par Colimycine 2 millions en raison d'un prurit généralisé, et tétracycline 1 g 50 par jour), le malade reprend du poids, reste apyrétique. Cependant l'image apicale droite ne se modifie pas et de plus une opacité paratrachéale droite évoquant une adénopathie semble se préciser.

Le 19 décembre on apprend que les ensemencements des produits d'expectoration et du liquide de tubage gastrique ont permis d'isoler une mycobactérie scotochromogène qui s'avèrera être Mycobacterium Xenopei (Dr P. Névot). Il est alors donné quotidiennement isoniazide per os (10 mg/kg) et streptomycine intramusculaire 1 gramme. En fait on n'en garde pas moins l'arrière-pensée d'une lésion néoplasique possible; les épreuves fonctionnelles respiratoires (capacité vitale : 3,6 litres; coefficient de Tiffeneau

60 %, volume résiduel 2,5 litres; ventilation maximale par minute : 84 litres; bon jeu diaphragmatique bilatéral à l'examen radioscopique) autorisant une exérèse limitée, une thoracotomie exploratrice est décidée.

Elle est faite le 21 janvier 1965 (Professeur agrégé Dubost) : "5ème côte. Plèvre libre sauf au niveau où la symphyse est très dense et où il faut passer dans le plan extrapleural. Tout le poumon est farci de nodules de taille variable mais dont certains atteignent le diamètre de 1 centimètre. La lésion du lobe supérieur a 3 cms de diamètre, elle est très dure, bien limitée.

Il n'y a pas d'adénopathie médiastinale ni hilaire.

Lobectomie supérieure droite : le clivage avec le segment de Nelson est un peu difficile. Pneumostase du segment Nelson.

AB - 2 drains. Paroi nylon."

Mais les suites opératoires sont difficiles. Dès le lendemain de l'intervention, les lobes moyen et inférieur droits sont atélectasiés et le restent malgré plusieurs désobstructions de la bronche intermédiaire et une aspiration pleurale continue. Le 26 janvier apparaît un emphysème sous cutané de la face, du cou et du tronc qui s'atténue dès le lendemain. Le 4 février fièvre et dyspnée persistent, le poumon droit n'est qu'incomplètement revenu à la paroi et il existe sur les radiographies l'image d'une poche résiduelle apicale droite, barrée d'un niveau liquide horizontal. Le 6 février apparaissent des oedèmes des membres inférieurs et une arythmie cardiaque. Puis une insuffisance cardio-respiratoire progressive irréductible se termine le 28 février par le décès brutal.

Les suites opératoires avaient de plus été marquées par l'apparition

brutale le 25 janvier, d'une paralysie radiale droite d'origine radiculaire probable (Dr Tinel). L'électroencéphalogramme fait une semaine après, était normal. L'électromyogramme mit en évidence un processus neurogène périphérique. Cette paralysie régressa progressivement à partir du 15 février sans que l'étiologie ait pu en être précisée.

L'examen anatomo-pathologique fournit de très intéressants renseignements.

1) Au niveau de la pièce d'exérèse il existe deux lésions distinctes (Dr J. Andrée) :

- la première, située dans le segment apical, sous la plèvre, est "une vaste plage de pneumonie ardoisée, mesurant 4,5 cms, sur 3 cms, sur 2 cms, et creusée de plusieurs cavernules ayant environ 1/2 cm de longueur. L'examen histologique révèle un parenchyme pulmonaire très remanié par de nombreux et vastes foyers caséeux, denses, certains creusés de petites cavités optiquement vides. Ce caseum n'est pas ramolli. Il n'a pas été trouvé de bronche de drainage. En outre on trouve, dispersés dans la fibrose, des nodules épithélio-giganto-cellulaires. Les artères pulmonaires sont le siège d'endartérite oblitérante."

L'aspect de cette lésion principale est donc celui d'une tuberculose pulmonaire active, caséo-folliculaire. L'examen bactériologique de cette lésion (Dr P. Névot) a mis en évidence de très nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen direct, et de très nombreuses colonies scotochromogènes en culture pure sur les milieux d'isolement. Cette mycobactérie s'est révélée être Mycobacterium Xenopei.

- La deuxième lésion, plus petite, est un nodule blanc nacré de

1 cm 1/2 sur 1 cm, périphérique, situé dans le segment antérieur et n'ayant pas de connexion bronchique visible : il s'agit d'une petite tumeur périphérique, adénocarcinome mucosécrétant, possédant toutefois une nette inflexion épidermoïde.

Enfin, dans le lobe supérieur, le pédicule bronchovasculaire et les bronches segmentaires sont normaux.

2) Lors de la vérification nécropsique (Professeur Agrégé Renault) il est constaté :

- que le coeur est normal
- il existe un caillot dans l'infundibulum et le tronc pulmonaire semblant agonique car moulé sur les valvules de l'artère.
- la poche résiduelle apicale ne contient que des caillots sans suppuration. Il n'y a ni fuite ni fistule; toutes les ligatures opératoires sont nettes.
- Les lobes moyen et inférieur du poumon droit sont denses, violet sombre, non aérés et rétractés.
- Surtout, le poumon gauche dans son ensemble est énorme et léger; cette transformation est la conséquence d'un emphysème diffus atrophique, non bulleux; le parenchyme est dilacéré par l'atrophie, non fibrosé, ne contient pas de lésions en foyer; il existe un oedème diffus et les bronches sont remplies de sécrétions, la plèvre viscérale est normale. Histologiquement se confirme l'atrophie emphysémateuse; on voit également des traces de bronchite diffuse et quelques rares petits foyers bronchopneumoniques.
- Le parenchyme hépatique est normal, simplement congestif, le muscle cardiaque est normal.

En conclusion "le désordre essentiel paraît être la transformation emphysémateuse du poumon gauche; on peut considérer que la perte fonctionnelle du poumon droit qui est totale a exagéré l'insuffisance respiratoire latente. On garde pour le principe l'hypothèse d'une embolie terminale, mais sans preuve."

Ainsi les examens anatomo-pathologiques et histologiques ont permis de mettre en évidence 3 lésions pulmonaires distinctes :

1) Dans le segment apical du lobe supérieur droit, une lésion excavée ayant les caractères histologiques d'une lésion tuberculeuse, et à partir de laquelle a été isolé en culture abondante Mycobacterium Xenopei.

2) Dans le segment antérieur du lobe supérieur droit a été découverte une petite tumeur (adéno-carcinome mucosécrétant).

3) Enfin c'est post mortem qu'on a eu la surprise de trouver une atrophie emphysémateuse très importante du poumon gauche, que ne laissait pas prévoir l'examen fonctionnel pulmonaire et qui a certainement eu une grande importance dans l'insuffisance respiratoire terminale.

D'autre part la vérification nécropsique complète n'a retrouvé aucun autre foyer macroscopique de "tuberculose", aucun autre foyer néoplasique primitif ou secondaire.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE DE LA SOUCHE DE MYCOBACTERIE ATYPIQUE

(Dr P. Névot)

Tous les caractères suivants ont été notés pour toutes les cultures aussi bien celles obtenues à partir de l'expectoration et du liquide de tubage gastrique, que celles identifiées dans la pièce d'exérèse.

Cette mycobactérie n'a jamais été associée à une autre mycobactérie : dans tous les tubes ensemencés elle a été observée en culture pure.

Caractères culturaux

Sur milieu de Jensen ensemencé à $10^{-4}$ mg afin d'avoir des colonies séparées, les colonies apparaissent au 30ème jour à 37°, au 43ème jour à 30°, au 22ème jour à 43°.

Au 43ème jour à 37° les colonies sont petites, régulières, presque sphériques, lisses, adhérentes au milieu, jaune pâle à jaune aussi bien à la lumière qu'à l'obscurité.

Elles sont constituées de bacilles fins, acido-alcoolo-résistants, en amas lâches.

En milieu de Dubos au Tween 80 : culture homogène.

En milieu de Youmans : culture finement granuleuse, culot jaune, bacilles fins, granuleux de 7 à 10 µ, en groupes lâches. Pas de "cordes".

Caractères biochimiques

Activité catalasique ++, conservée à 70°

Réaction peroxydasique ±

Réduction des nitrates 0

Niacin test de Konno 0

Réaction de Tison au citrate de fer ammoniacal 0

Test de Lebek : culture en profondeur identique à Mycobacterium bovis. (Dr Boisvert).

Sensibilité aux antibiotiques

- Méthode de Coletsos (antibiotique ajouté au milieu après coagulation et en surface)(Dr P. Névot)

| Nombre de colonies témoins 900 | | Mutants résistants 100 % | 75 % | 50 % | 25 % | | Sensible à | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Concentration en mcg/cm2 | I N H | 0,5 | | | 1 | | | Résistance clinique |
| | Strepto | | | 1 | | | 5 | Sensibilité diminuée |
| | P A S | 0,5 | | 1 | | | 5 | Résistance clinique |
| | Viomycine | 10 | | | | | 20 | Sensible |
| | Cyclosérine | | | | | 10 | 20 | Sensible |
| | Kanamycine | | | | | 4 | 8 | Sensibilité très légèremt diminuée |
| | 1314 | | | | | | 2 | Sensible |

- Méthode des proportions

Sur milieu de Jensen avec antibiotique incorporé avant coagulation. Lecture au 43ème jour. Cette étude a été faite par M. Boisvert de l'Institut Pasteur.

| | | |
|---|---|---|
| INH | 100 % 0,1 γ, 30 % 0,2 γ | Résistance faible |
| SM | 20 % 2 γ | Sensibilité faible |
| PAS | 100 % 1 γ | Résistance |
| Tbl | 100 % 4 γ | Résistance |
| Cyclosérine | 30 % 10 γ | Sensible |
| Viomycine | 100 % 10 γ, 20 % tardif,20 30 γ | Sensibilité faible |
| Ethionamide | 2 % 10 γ | Sensible |
| Kanamycine | sensible 10 γ | Sensible |
| Ethambutol | 100 % 2 γ | Résistance |
| Capreomycine | 100 % 10 γ, 0,2 % 20 γ | Sensible |
| Pz A | 100 % 400 γ | Résistance |
| TCH | 100 % 100 γ | Résistance. |

- Le pouvoir pathogène expérimental a été étudié par M. Boisvert.

- Poule : inoculation intraveineuse de 1 mg de bacille. Morte au 41ème jour, pas de lésions apparentes. Sur les frottis, présence de bacilles acido-alcoolo-résistants fins, dans la rate, le foie et le rein, pas dans les poumons. Culture de la rate : très nombreuses colonies à 37° et 43° au 28ème jour.

Histologie (Dr J.C. Levaditi) : quelques nodules histiocytaires dans la rate absents ailleurs; foie : hyperplasie diffuse de Kupfer; nombreux bacilles dans la rate, rien ailleurs.

- Souris (Mme F. Grumbach) : inoculation intraveineuse de 1 mg de bacilles. 2 souris sont sacrifiées au 3ème mois : nombreuses granulations grises sur les poumons. En culture, très nombreuses colonies à partir du poumon, nombreuses avec la rate, assez nombreuses avec le rein. 1 souris morte au 5ème mois : infiltrat dense des poumons (5 bacilles par champ), quelques

bacilles dans la rate, pas de bacilles dans le rein.

Au terme de cette étude on peut donc affirmer qu'il s'agit de Mycobacterium Xenopei, mycobactérie scotochromogène thermophile dysgonique; en effet cette mycobactérie présente les mêmes caractères que les souches de Marks identifiées à M. Xenopei, et elle correspond rigoureusement aux souches étudiées par Boisvert (10) que nous avons vu plus haut lors de l'étude du groupe II.

## COMMENTAIRES CLINIQUES DE L'OBSERVATION

### 1) La réalité de l'infection

Dans notre observation tous les critères nécessaires pour affirmer la pathogénicité de la mycobactérie isolée sont réunis :

- l'isolement à plusieurs reprises (3 fois de l'expectoration, 3 fois du liquide de tubage gastrique) d'une culture abondante de Mycobacterium Xenopei.

- l'absence de toute autre mycobactérie (en particulier à aucun moment n'a été identifié un bacille de Koch).

- La constatation histologique sur la pièce d'exérèse pulmonaire de lésion de type "tuberculeux".

- Enfin l'isolement de la même souche de mycobactérie, visible dès l'examen direct, à partir de la pièce d'exérèse, également en culture pure et abondante.

Nous avons vu que les cas d'infections pulmonaires déterminées par des mycobactéries scotochromogènes sont souvent sujets à caution. Il en est néanmoins quelques uns indiscutables auxquel le nôtre vient s'ajouter.

A notre connaissance aucune autre observation française d'infection pulmonaire causée par Mycobacterium Xenopei n'a été rapportée. A l'étranger, en dehors du cas douteux de Beck (4), seuls Marks et Schwabacher en 1965 (77) ont rapporté (sans détails) avoir isolé chez 16 hommes et 4 femmes atteints d'affection pulmonaire, 20 souches de Mycobacterium Xenopei qui ont une "signification clinique".

2) L'aspect clinique de ce cas appelle peu de commentaires.

- le terrain : un homme de 61 ans;
- l'insidiosité des symptômes : toux, expectoration, fatigue, discret amaigrissement, sans fièvre;
- l'absence de signes physiques, en particulier respiratoires,
- enfin l'absence de mycobactériose pulmonaire dans l'entourage (la femme et les 2 enfants sont indemnes)

sont les éléments habituels de la symptomatologie des mycobactérioses pulmonaires.

- L'aspect radiologique par contre, est un peu plus particulier. Le siège (segment apicodorsal du lobe supérieur), l'unilatéralité, n'ont rien que d'habituel; mais l'aspect même de l'image, arrondie, de 5 cms de diamètre environ, hétérogène avec un aspect aréolaire dû à plusieurs clartés circonscrites juxtaposées en son sein, assez nettement limitée par une bordure opaque relativement fine - et sans image d'opacités nodulaires à son voisinage - n'évoquait pas a priori une "tuberculose" pulmonaire. On pouvait se laisser orienter plutôt vers une tumeur plus ou moins nécrosée en son centre, ou vers un aspergillome endobronchique. Cette arrière-pensée fut une des raisons de l'intervention rapide, qui était d'autant plus justifiée d'ailleurs, que de nombreux auteurs préconisent l'exérèse précoce des lésions des mycobactérioses pulmonaires.

3) L'examen anatomique de la pièce d'exérèse confirme que cette image radiologique était bien celle du foyer infectieux. Il confirme d'autre part l'intégrité de l'arbre bronchique qu'avaient indiquéeles deux bronchoscopies effectuées. Il n'est ainsi pas retrouvé les modifications bronchiques décrites, parfois même à distance, au cours de ces infections (60, 52), surtout il est vrai, quand elles sont dues à Mycobacterium Kansasii.

Aucun examen bactériologique de l'expectoration n'a été fait après l'intervention et on ne peut ainsi affirmer que celle-ci a négativé l'expectoration.

En outre la vérification anatomique ne permit pas de retrouver de foyer "tuberculeux" affirmant ainsi le caractère localisé de l'infection.

4) Nous insisterons sur deux points

a) La découverte à l'autopsie d'une lésion cancéreuse du segment antérieur du lobe supérieur droit n'enlève, à notre avis, rien à la valeur de notre observation. On ne peut en effet, en aucune façon, considérer que la mycobactérie isolée n'est qu'une souche non pathogène, comme il est fréquent d'en isoler de l'expectoration au cours de toute pathologie pulmonaire : les critères diagnostiques que nous avons rappelés plus haut éliminent cette hypothèse. Mais, de plus, on ne peut non plus considérer que Mycobacterium Xenopei n'a fait ici que surinfecter la lésion cancéreuse, ou le parenchyme pulmonaire en amont du cancer. Celui-ci ne siège en effet pas dans le même territoire que les lésions infectieuses qui se sont développées dans un territoire pulmonaire aux bronches saines.

Les deux affections semblent avoir été strictement indépendantes l'une de l'autre.

b) D'autre part et malgré sa profession de scieur de bois, l'absence chez notre malade de toute maladie pulmonaire professionnelle qui aurait pu favoriser l'infection. Par contre, il s'agissait d'un tousseur chronique et l'aspect radiologique des champs pulmonaires laissait supposer un certain degré de dystrophie pulmonaire que confirma l'aspect emphysémateux du poumon gauche à l'autopsie; un tel état prédispose sans doute, comme nous l'avons signalé et comme y insistent de nombreux auteurs (73, 17), à ce type d'infection.

° ° °

# C O N C L U S I O N S

La grande fréquence avec laquelle on isole des souches non pathogènes de mycobactéries atypiques chez l'homme tout particulièrement dans les produits d'expectoration, impose de n'accepter le diagnostic de mycobactériose pulmonaire que sur des arguments très rigoureux.

Il faut exiger :

- l'isolement de la souche atypique à l'état pur dans les crachats ou le liquide de tubage gastrique (en particulier sans bacille de Koch),
- la constatation de la même souche lors de plusieurs examens successifs,
- la mise en évidence d'une souche identique dans les éventuelles pièces d'exérèse chirurgicale ou de prélèvement anatomique. En l'absence de cet important argument diagnostique, il est nécessaire de ne retrouver aucune autre mycobactérie, tuberculeuse ou atypique et de constater des lésions histopathologiques de mycobactériose.
- Enfin, pour certains, la plus grande intensité des réactions cutanées aux tuberculines spécifiques qu'aux tuberculines standard.

Dans une première partie, nous avons rappelé les aspects cliniques des infections pulmonaires à mycobactéries atypiques. La symptomatologie clinique et l'aspect anatomique ne s'individualisent de ceux de la tuberculose que par des nuances dont aucune ne permet en pratique de distinguer entre les deux affections. Cependant quelques différences séparent les mycobactérioses de la tuberculose :

- l'absence apparente de contagiosité interhumaine
- la répartition géographique : rares en Europe, plus fréquentes aux U.S.A.
- l'importance du terrain, et le rôle favorisant de la pneumoconiose en Europe, des maladies pulmonaires chroniques préexistantes aux U.S.A.
- leur pronostic plus grave du fait de leur résistance élevée habituelle aux différents antibiotiques antituberculeux; la chirurgie d'exérèse, lorsqu'elle est possible, en est donc le traitement de choix.

Dans une deuxième partie, nous avons étudié les principales techniques d'identification et les caractères bactériologiques des différents groupes de mycobactéries atypiques.

Dans une troisième partie, nous avons rapporté la première observation française d'infection pulmonaire due à Mycobacterium Xenopei (mycobactérie scotochromogène thermophile dysgonique).

L'existence d'un emphysème pulmonaire, qui fut la cause ultérieure du décès, a pu jouer un rôle favorisant; quant à l'existence d'une néoplasie pulmonaire découverte par l'examen de la pièce de lobectomie dans un autre segment, rien ne permet de supposer que la mycobactériose lui soit liée.

°
° °

Vu, le Président de Thèse :

Professeur G. BROUET

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

# B I B L I O G R A P H I E


1 - ANDREJEW A., GERNEZ-RIEUX C. et TACQUET A.

Activité lipasique des bacilles tuberculeux et des mycobactéries atypiques.
Ann. Inst. Past. 1960, 99, 56

Essai de différenciation des mycobactéries sensibles et résistantes à l'aide de tests quantitatifs et qualitatifs de l'activité peroxydasique.
Ann. Inst. Past. 1960, 99, 821

2 - BALDWIN E.R.

Non pathogenic acid fast bacilli. A case of chronic pneumonitis associated with a non pathogenic acid fast bacillus.
Amer. Rev. Tuberc. 1942, 45, 756

3 - BEAVEN P.W. et BAYNE-JONES S.

Mycobacterium, Ryan strain, isolated from pleural exudate
J. Inf. Dis. 1931, 49, 399

4 - BECK A., KEEPING J.A. et ZORAB P.A.

Anonymous mycobacteria in man and wife
Tubercle (London), 1963, 44, 378

5 - BEEUWKES H., HAHN R.G. et PUTNAM P.

Amer. Rev. tuberc. 1942, 45, 165

6 - BESTA B.

Atypical mycobacteria. Clinical and bacteriological studies
Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 308

7 - BIALKIN G., POLLAK A. et WEIL A.J.

Pulmonary infection with mycobacterium Kansasii
Amer. J. Dis. Child. 1961, 101, 739

8 - BOGEN E.

Amer. Rev. tub. 1957, 76, 1110

9 - BOISVERT H.

Identification des mycobacteries par la recherche de l'acide nicotinique.
Ann. Inst. Past. 1960, 99, 600

Identification des mycobactéries par l'épreuve de réduction des nitrates.
Ann. Inst. Past. 1961, 100, 352

10 - BOISVERT H.

Mycobactérium Xenopei, mycobactérie scotochromogène, thermophile dysgonique, éventuellement pathogène pour l'homme.
Ann. Inst. Past. 1965, 109, 447

11 - BONICKE R.

Zeitsch. f. Hyg. 1958, 145, 263

12 - BONICKE R.

L'identification des mycobactéries à l'aide de méthodes biochimiques
Bull. Un. Int. Tub. 1962, 33, 13

13 - BONICKE R. et STOTTMEIER D.

Erkennung und Identifiezierung von Stämmen der species mycobacterium Borstefense.
Beit. zur Klinik und Erfosch. der Tub. und der Lungenkr. 1965,130,210

14 - BORREL

Bacilles tuberculeux et paratuberculeux
Bull. Inst. Past. 1904,2, 457

15 - BRUN I., VIALLIER J. et AUGAGNEUR J.

Sarcoïdose et mycobacteries atypiques
Rev. tub. Pneum. 1964, 28, 178

16 - BUHLER V.B. et POLLACK A.

Human infection with atypical acid fast organisms, report of two cases with pathologic findings.
Amer. J. Clin. Path. 1953, 23, 363

17 - CARRUTHERS K.I.M. et EDWARDS F.G.B.

Atypical mycobacteria in western Australia
Am. Rev. resp. dis. 1965, 91, 887

18 - CHAPMAN J.S.

In the Anonymous Mycobacteria in human diseases.
Edit. Chapman, Thomas, p. 107, Springfield Ill. 1960

19 - CHAPMAN J.S.

The present status of the unclassified mycobacteria
Am. J. Med. 1962, 33, 471

20 - CHRISTIANSON L.C. et DEWLETT H.J.

In the Anonymous mycobacteria in human diseases
Edit. Chapman, Thomas, Springfield Ill. 1960

21 - COLLINS Ch.

The classification of "anonymous" acid fast bacilli from human sources.
Tubercle (London), 1962, 43, 292

22 - CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA TUBERCULOSE (15ème)

Istambul 11-19 sept. 1959.
Le problème des bacilles acido-résistants dits atypiques.
Bull. Un. Int. Tub. 1960, 30, 157

23 - CORPE R.F., LIANG J.

J. Thor. et Cardiovasc. Surg. 1960, 40, 93

24 - CORPE R.F., RUNYON E.H., et LESTER W.

Status of disease due to unclassified mycobacteria
Amer. Rev. Resp. Dis. 1963,87, 459

25 - CORPE R.F. et STERGUS J.

Is the histopathology of non photochromogenic mycobacterial infections distinguishable from that caused by M. Tuberculosis
Amer. Rev. Resp. Dis. 1963; 87, 289

26 - CORPE R.F. et coll.

Death due to M. Fortuitum
J.A.M.A. 1961, 177, 262.

27 - CROW H.E., CORPE R.F. et SMITH C.E.

Is serious pulmonary disease caused by non photochromogenic ("atypical") acid fast mycobacteria communicable ?
Dis. Chest. 1961, 39, 372

28 - CROW H.E., KING C.T., CORPE R.F., STERGUS Y.I.

A limited clinical, pathologic and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid fast bacilli in the sputum
Amer. Rev. Tub. 1957, 75, 199

29 - CUTTINO J.T. et Mc CABE A.

Pure granulomatous nocardiosis : a new fungus disease distinguished by intra-cellular parasitism.
Amer. J. Path. 1949, 29, 1

30 - DESPIERRES G., ERZA P. et VIAILLIER J.

Les pneumopathies à mycobactéries atypiques
Rev. Tub. (Paris), 1964, 28, 183

31 - DESPIERRES G., GALY P., VIAILLIER J. et VAUZELLE J.

Silicose tumorale unilatérale et bacilles acido-résistants chromogènes atypiques
Rev. Tub. Pneum. 1959, 23, 204

32 - DEVULDER B.

Les infections humaines à mycobactéries dites "atypiques"
Thèse Lille 1962

33 - DROSS I.C., ABBATIELLO A.A., JENNEY F.S., COHEN A.C.

Pulmonary infection due to M. Fortuitum
Amer. Rev. Resp. Dis. 1964, 89, 923

34 - DUPASQUIER P., GUILLOTEAU J. et BAUS J.P.

Quelques problèmes posés par l'isolement des mycobactéries atypiques dans un centre de pneumo-phtisiologie.
J. Med. Bordeaux, 1964, 141, 1665

35 - DUBOS R.J. et MIDDLEBROOK G.

Am. Rev. Tub. 1948, 58, 698

36 - DWORSKI M., WILSON G.E., Mc. CREARY H.W., DELAHANT A.B. et CHEPERS G.W.H.

Fatal pulmonary disease caused by an atypical acid fast bacillus
Industr. Med. Surg. 1957, 26, 536

37 - ELSTON H.R. et coll.

Pulmonary mycobacteriosis : report of seven cases.
Arch. Intern. Med. 1964, 113, 365

38 - ENGBAEK H.C., JESPERSEN A. et MAGNUSSON M.

Danish patients with lung infections caused by M. avium and atypical mycobacteria
Acta Tub. Scand. 1964, suppl. 56 , 99

39 - Fatal granulomatous pneumonia associated with M. Fortuitum
Quarterly progress. Report of the veteran administration armed forces Study of the chemothyrapy of tuberculosis 1962; p.9

40 - FELDMAN W.H. et AUERBACH O.

Histopathology of granulomatous pulmonary lesions associated with Battey type mycobacteria
Trans 22 nd conf. pulm. Dis. Cincinatti 1963, p.239

41 - FELDMAN W.H., DAVIES R., MOOSES H. E. et ANDBERG N.

An unusual mycobacterium isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of long duration.
Amer. Rev. Tub. 1943; 48 82

42 - FELDMAN W.H., HUTCHINSON D.W., SCHWARTING U.M. et KARLSON A.G.

Juvenil tuberculous infection, possibly of avian type
Amer. J. Path. 1949, 45, 1183

43 - FLORENCE H.

A typical acid fast (chromogenic) organisms complicating pulmonary disease
Dis. Chest. 1956, 30 250

44 - FREYCON F.

Les infections à mycobacteries atypiques chez l'enfant
Pédiatrie Lyon 1962; 17, 457

45 - GERNEZ-RIEUX C. et TACQUET A.

Les infections humaines à mycobactéries atypiques au cours des pneumoconioses. Etude clinique et expérimentale.
Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 330

46 - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A. et GERVOIS M.

Les mycobactéries atypiques, bactériologie, épidémiologie
Maroc Medical, Casablanca 1963, 42,404

47 - GERNEZ-RIEUX C., TACQUET A. et MACQUET V.

Les affections pulmonaires dues aux mycobactéries atypiques
Path. Biol. 1960, 8, 1667

48 - GRAVELEAU D.

Infections à bacilles para-tuberculeux et leurs rapports avec les réactions cutanées tuberculiniques.
Rev. Prat. 1964; 14,205

49 - GREENBERG S.D. et coll.

Scotochromogen mycobacterial disease in man
Texas J. Med. 1963; 59, 949

50 - GRETHE G.

Smegmus und tuberkelbacillen
Fortschr. Med. 1896, 14, 329

51 - HARDY A.V., DUNBAR F.P., JEFFERIES M.B., BOND J.O., LEWIS A.G. Jr.

Bactériological and epidemiological studies of pulmonary diseases associated with atypical acid fast bacilli.
Amer. J. Public. Health 1958, 48, 754

52 - HARRISON R.W., REIMANN A.P., LONG E.T., LESTER W.J. et ADAMS W.I.

Adverse surgical experience in the treatment of pulmonary disease caused by atypical acid fast bacilli.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1959, 38, 481

53 - HARTWIG E.C. et coll.

M. fortuitum : its identification, incidence and significance in Florida
Amer. Rev. resp. dis. 1962, 85,84

54 - HAUDUROY P.

Derniers aspects du monde des mycobactéries
1 vol. Masson edit. 1955, (Paris)

55 - HAUDUROY P.

Etat actuel du problème des mycobactéries atypiques
La Presse Médicale, 1965, 73, 1583

56 - HELLERSTROM S.

Infections des piscines causées par des bacilles acido-résistants dits atypiques.
Bull. Un. Int. Tub. 1960, 30, 185

57 - HENSLER N.M., FLANAGAN P. et SPRAGUE E.M.

Tuberculosis like disease caused by chromogenic acid fast bacilli
Amer. J. Med. 1959, 26, 376

58 - HIRSCH M.J.

Infection with atypical tubercle bacilli in graphite pneumoconiosis
A.M.A. archives of international medecine, 1959, 103, 814

59 - HSU K.H.K.

Non tuberculosis mycobacterial in children
J. Ped. 1962; 5,705

60 - JENKINS D.E.

Récent clinical studies in the USA on atypical acid fast bacilli
Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 295

61 - JOLY C.

Etude des réactions cutanées à la tuberculine chez l'enfant :
Problème des allergies tuberculiniques transitoires
Thèse Paris 1965

62 - KAGRAMANOV A.I.

La fréquence et l'importance épidémiologique des mycobactéries
tuberculeuses atypiques en U.R.S.S.
Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 354

63 - KAMAT S.R., ROSSITER C.E., GILSON J.C.

A retrospective clinical study of pulmonary disease due to
"anonymous mycobactéria" in Wales
Thorax 1961, 16, 297

64 - KAPLAN M.

Les adénites à bacilles paratuberculeux
Entretiens de Bichat - Chirurgie Spécialités - 1961, p.255

65 - KAPLAN M., GRUMBACH F. et DOBROWOLSKI B.

Adénites cervico-faciales à bacilles paratuberculeux chez l'enfant.
Etude clinique et bactériologique de 15 observations.
Ann. Ped. 1963, 39, 1785

66 - KONNO K.

Science, 1956, 124, 985

67 - KRIEGER I., HAHNE O.H., et WHITTEN F.

Atypical mycobactéria as a probable cause of chronic bone disease
J. Ped. 1964, 65, 340

68 - LE TAN VINH, TRAN VAN DUC, NEVOT P. et ARTHUIS

Observation à paraître.

69 - LEES W.M. et coll.

Thoracic surgery for atypical mycobactérial pulmonary infection.
Arch. Surg. (chicago) 1965, 91, 67

70 - LESTER W.J., BOTKIN J., COLTON R.

An analysis of 49 cases of pulmonary diseases caused
by photochromogénio mycobactéria.
Trans 17 th conf. on chemothérapy of tuberculosis V.A.
Memphis, 1958, p.289

71 - LESTER W., COLTON R., KENT G.

The isolation of mycobactéria in cultures from resected lung
specimens
Am. Rev. Resp. Dis. 1962; 85, 847

72 - LEWIS A.G., DUNBAR F.P., LASCHE E.M., BOND J.O., LERNER E.N., WHARTON D.J.
HARDY A.V., DAVIES R.

Chronic pulmonary disease due to atypical mycobactérial infections
Am. Rev. Resp. Dis. 1959, 80, 188

73 - LEWIS A.G., LASCHE E.M., ARMSTRONG A.L. et DUMBAR F.D.

A clinical study of the chronic lung disease due to non
photochromogenic acid fast bacilli
Ann. Intern. Med. 1960, 53, 273

74 - Mc CUSHER J.J., GREEN R.A.

Généralized non tuberculous mycobacteriosis : report of two cases
Am. Rev. Resp. Dis. 1962, 86, 405

75 - MANKIEWICZ E. et VAN WALBEEK M.

Mycobacteriophages : their rôle in tuberculosis and sarcoïdosis
Arch. Env. Health (Chicago) 1962, 5, 122

76 - MARKS J.

Infective pneumoconiosis due to anonymous mycobacteria
Brit. Med. J. 1961, 2, 1332

77 - MARKS J. et SCHWABACHER H.

Infection due to mycobacterium Xenopei
Brit. Med. J., 1965, 1, 32

78 - MARKS J. et TROLLOPE D.R.

A study of anonymous mycobacteria
Tubercle (London), 1960, 41, 51

79 - MARKS J. et TROLLOPE D.R.

Tubercle (London), 1960, 41, 133

80 - MAROLLEAU M.L.

Etude de 3 souches de mycobacteries atypiques
Rev. Tub. Pneum. 1963, 27, 449

81 - NASSAU E. et HAMILTON G.M.

Atypical mycobacteria in human pulmonary disease
Tubercle (London), 1957, 38, 387

82 - NASTA M. et CIOCLOV-BOGDANESCU J.

Le problème des bacilles acido résistants dits atypiques
Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 369

83 - NEGRE L.

Caractères distinctifs du bacille de type aviaire et rôle de ce germe dans l'infection tuberculeuse de l'homme.
9è Congrès Nat. Tub. Lille 1939, 1,26

84 - NOUFFLARD N., COSTIL L., BRISSAUD H., GERBEAUX J., ROUCHON M.

Adénites cervicofaciales de l'enfant à bacilles paratuberculeux chromogènes atypiques
Rev. Tub. Pneum. 1961, 25, 620

85 - OPHULS W.

Chronic subcutaneous abscess in man containing acid proof bacilli in pure culture
J. Med. Res. 1904, 11, 439

86 - ORGANICK A.B., INGERSOLL R.L.et BITNER L.M.

Disseminated disease due to a photochromogenic mycobacterium
Trans 19 th conf. on chemotherapy of tuberculosis - Cincinnati, 8.11.feb. 1960, Washington V.A. Department of Med. and Surg. p.234.

87 - PARLETT R.C. et YOUMANS G.P.

Antigenic relationship between 98 strains of mycobacteria using gel diffusion precipitation techniques.
Am. Rev. Tub. Pulm. Dis. 1958, 77,450

88 - PENSO G.

L'identification des mycobacteries à la lumière de leur constitution antigénique.
Premier colloque int. sur les mycobactéries Anvers 4 - 6 dec. 1959 52, Janssens Edit.

89 - PHILLIPS S. et LARKIN J.C.

Atypical pulmonary tuberculosis caused by unclassified mycobacteria
Ann. Int. Med. 1964, 60, 401

90 - PINNER M.

Atypical acid-fast microorganisms
Am. Rev. Tub. 1935, 32, 424 et 440

91 - POLLACK A. et BUHLER V.B.

Fatal atypical acid fast infection
Am. J. Path. 1951, 27, 753

92 - PRIGNOT J. et VAN DEVOORDE H.

Mycobacteries atypiques chromogènes et pneumoconiose des houilleurs
Acta Tub. Belg. 1958, 49, 192

93 - PRISSICK F. et MASSON A.M.

Cervical lymphadénitis in children caused by chromogenic myobacteria
Can. Med. Ass. J. 1956, 75, 798

94 - REIMANN H.A. et PEARL PIK CHUN MA

Dissociants of M. Tuberculosis and atypical mycobacteria
Am. Rev. Resp. Dis. 1965, 92, 193

95 - RUNYON E.H.

Anonymous mycobacteria in pulmonary disease
Med. Clin. N. Amer. 1959, 43, 273

96 - RUNYON E.H.

The recognition and characterisation of pneumonary mycobacterial other than tubercle bacilli
Bull. Un. Int. Tub. 1959, 29, 396

97 - RUNYON E.H.

Recent developments in mycobacteriosis
In "The anonymous mycobacteria in human diseases"
Edit. Chapman, Thomas, Springfield Ill. 1960

98 - RUNYON E.H.

Problèms posed by unclassified mycobacteria
Ann. Rev. Resp. Dis. 1961, 84, 103

99 - RUNYON E.H.

Pathogenic mycobacteria
Progres de l'exp. de la Tub. Basel N.Y., S. Kinger 1965, p.235

100 - SCHEPERS G.W.H.

Fatal silicosis with complicating infection by one atypical acid fast photochromogenic bacillus
Ind. Med. Surg. 1958, 27, 27

101 - SCHWABACHER H.

J. Hyg.(London), 1959, 57, 57

102 - SMITH D.T.et coll.

Single and multiple infections with typical and atypical mycobacteria
Am. Rev. Resp. Dis. 1964, 90, 899

103 - SWEANY H.C.

The incidence and significance of unclassified mycobacteria
Symposium sur les mycobacteris, 17è conf. int. contre tub.
Rome 1963

104 - TACQUET A.

Etude expérimentale de l'influence de l'empoussièrage du poumon sur une infection par les mycobactéries atypiques
Comptes rendus hebd. des séances de l'Acad. des Sciences, 1963;257 3103

105 - TACQUET A. et TISON F.

Techniques courantes d'identification des mycobactéries atypiques
Path. Biol. 1961,9, 1185

106 - TACQUET A., TISON F. et DEVULDER B.

Quelques aspects actuels des infections broncho pulmonaires provoquées par les mycobactéries dites "atypiques".
Rev. Tub. Pneum. 1964, 28, 89

107 - TACQUET A., TISON F., DEVULDER B.

Les variétés scotochromogènes de Mycobactérium Kansasii
Ann. Inst. Past. 1965, 108, 514

108 - TAKIMURA et THOMPSON

Cités par LEES et coll. (109)

109 - TARSHIS M.S.

Unclassified mycobacteria from human sources
Am. Rev. Resp. Dis. 1960, 81, 426

110 - TARSHIS M.S.

The impact of chemotherapy on the tubercle bacillus and its signifiance
Dis. Chest, 1962, 41, 471

111 - VAN DER HOEVEN L.H., RUTTEN F.J. et VAN DER SAR A.

An unsual acid fast bacillus causing systemic disease and death in child with special reference to disseminated osteomyélitis and intracellular parasitism
Am. J. Clin. Path. 1958, 29,433

112 - VIALLIER J., CAYRE, R.M. et AUGAGNEUR J.

Les mycobacteries atypiques "pathogènes" pour l'homme
Ann. Biol. Clin. 1962, 20, 3

113 - VISCHER W.A. et TIRUNARAYANAN M.O.

Schweiz Z. tuberk. 1959, 16,415

114 - VISCHER W.A., TIRUNARAYANAN M.O. et BRUHIN H.

Schweiz Z. alla Path. 1959, 22,577

115 - WOLINSKY E.

In "the anonymous mycobacteria in human diseases".
1960, edit. Chapman, Thomas, Springfield Ill

116 - WOLINSKY E.

The role of scotochromogenic mycobacteria in human disease
Am. N.Y. Acad. Sci. 1963, 106, 67

117 - WOOD L.E., BUHLER V.B., et POLLAK A.

Human infection with the yellow acid fast bacillus. A report of fifteen additional cases
Am. Rev. Tub. Pulm. Dis. 1956, 73, 917

118 - WOODWARD S.C. et HUNTER M.

The apparent relation of the presence of unclassified mycobacteria to clinical and pathologic findings
Trans. 21 th conf. Pulm. Dis. V.A., St Louis, 1962, p.167

119 - XALABARDER C.

The so-called problem of un classified mycobacteria
Am. Rev. Resp. Dis. 1961, 83, 1.

120 - YAKOVAC W.C., BAKER R., SWEIGERT C. et HOPE J.W.

Fatal disseminated ostéomyélitis due to an anonymous mycobacterium
J. Ped. 1961, 59,909

121 - YEGIAN D. et BUDD V.

Certain non pathogenic mycobacteria as a source of error in diagnosis and drug-sensibility tests.
Am. Rev. Tub. 1953,68,557

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90